

LES CORRÉLATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES ET L'HYPERTHYROÏDIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} GONAND (Marguerite)

née le 2 octobre 1911, à Epinal (Vosges)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. COLLIN, Professeur	Président.
		ROBERT, Professeur	Juges.
		DROUET, Agrégé	
		FLORENTIN, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Les corrélations
hypophyso-thyroïdiennes
et l'hyperthyroïdie**

LES CORRÉLATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES ET L'HYPERTHYROÏDIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} GONAND (Marguerite)

née le 2 octobre 1911, à Epinal (Vosges)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. COLLIN, Professeur	Président.
		ROBERT, Professeur	Juges.
		DROUET, Agrégé	
		FLORENTIN, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1936

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANGEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *; G. THIRY, *, I *.

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, *, I *.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHINSHOLZ, O *, I *.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I *.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I *.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, I *, A *.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *.
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, *, I *.
Thérapeutique	N.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *.
	M. WATRIN, *, I *.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. 1.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. 1.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A *.	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A *.
FLORENTIN.	MELNOTTE, O *.	ABEL, *, I *.
BODART.	MUTEL, *, I *.	DROUET, A *.
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *.	SIMONIN, A *.
WOLFF, A *.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, *, I *; S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
BINET, *, I *; BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

*Auxquels je dois tout, je dédie ce
modeste travail en témoignage de ma
profonde affection.*

Meis et Amicis

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE
DE M. LE PROFESSEUR ETIENNE

A mon Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR R. COLLIN

Professeur d'Histologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*Hommage de notre respectueuse et
profonde reconnaissance pour son ensei-
gnement et pour l'honneur qu'il nous a
fait en acceptant la présidence de cette
thèse.*

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR ROBERT

Professeur de Chimie médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a toujours aidée au cours
de nos études. Il fut pour nous un
Maître aimable et bienveillant. Nous le
prions de trouver ici l'assurance de nos
sentiments profondément reconnaissants
pour tout ce que notre formation médi-
cale doit à son enseignement.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET

Chargé de Clinique médicale propédeutique
Médecin des Hôpitaux

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hom-
mage de notre respectueuse gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait en nous
inspirant ce travail.*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLORENTIN

*Il a été pour nous un Maître dont
nous retiendrons le précieux enseigne-
ment. Qu'il veuille bien accepter l'hom-
mage de notre respectueuse admiration.*

*A tous nos Maîtres à la Faculté
et dans les Hôpitaux*

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études médicales, et avant de quitter cette Faculté de Nancy, nous tenons à adresser nos remerciements à tous les Maîtres de la Faculté, qui ont contribué à notre formation médicale.

Nous remercions tout particulièrement M. le Professeur DROUET.

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de ce travail et ne nous a épargné ni son temps, ni ses conseils. Déjà lors de notre passage comme stagiaire, dans sa clinique, son enseignement si clair, si attrayant et empreint d'une haute probité scientifique nous avait vivement intéressée.

Il a bien voulu nous communiquer ses nombreuses observations cliniques, lesquelles figurent dans cette thèse.

C'est avec émotion que nous lui disons combien est grande notre reconnaissance et profond notre attachement.

M. G.

INTRODUCTION

HISTORIQUE DE L'ÉTUDE DES CORRÉLATIONS HYPOPHYSO-THYROIDIENNES

Depuis très longtemps déjà, de nombreux expérimentateurs ont constaté qu'il existait, entre la glande pituitaire et le corps thyroïde, une synergie, une association fonctionnelle.

Mais, depuis 1929 seulement, on connaît bien l'action stimulante des extraits d'hypophyse sur la thyroïde.

Avant ces recherches, on peut signaler trois périodes d'études préliminaires.

La première période comprend une série de travaux antérieurs à 1920, montrant que la suppression anatomique ou fonctionnelle du corps thyroïde déterminait rapidement une hyperplasie de l'hypophyse.

En 1888, ROGOWITSCH pratiqua la thyroïdectomie sur des chiens ou des lapins. Chez les chiens l'hyperthrophie de l'hypophyse apparut lorsque la survie fut longue de plusieurs mois. Chez les lapins, sur 26 ayant subi la thyroïdectomie complète avec ablation des glandules, six moururent en quelques jours sans avoir présenté une seule modification nette de l'hypophyse; les 20 autres furent sacrifiés, deux à dix semaines après l'opération.

Les altérations de l'hypophyse apparurent au bout de 8 à 15 jours et présentèrent une intensité parallèle à la durée de la survie.

Chez les chiens, comme chez les lapins, elles consistaient essentiellement en une augmentation de volume du protoplasma cellulaire, qui présentait des vacuoles de plus en plus considérables, et en une diminution très marquée des cellules chromophobes.

Le poids de la glande pouvait, chez les lapins, atteindre 4 centigrammes.

En 1899, PONFIK (n° 119 de l'index bibliographique), en 1901 BURCKARDT et VASSALE (142), ont observé également des corrélations fonctionnelles entre l'hypophyse et la glande thyroïde.

SALMON (128), se basant sur les relations fonctionnelles, mises en évidence à cette époque, entre l'hypophyse et la thyroïde, déclarait, qu'à l'hypofonctionnement d'une des deux glandes, correspond la suractivité de l'autre; il considérait comme vraisemblable l'existence d'une insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse dans la maladie de Graves-Basedow.

STIEDA, répétant les expériences de ROGOWITSCH, pratiqua, sur 6 lapins adultes, l'ablation des thyroïdes, et constata une augmentation de volume de la glande pituitaire, déjà très nette au bout de 8 jours et progressivement croissante. Douze semaines après l'opération, l'hypophyse avait un poids double du poids normal.

Cette hypertrophie est due à l'accroissement de la masse sanguine contenue dans la glande et à l'augmentation du volume des cellules chromophobes. Les

cellules chromophiles (éosinophiles), ne présentent aucune modification.

TIZZONI et CENTANNI examinent l'hypophyse de deux chiens thyroïdectomisés morts, l'un, un an et demi; l'autre, quatre ans après l'opération et y observent, surtout dans les parties centrales, des altérations histologiques analogues à celles que ROGOWITSCH avait décrites antérieurement.

DASTRE et GLEY trouvèrent, chez un lapin thyroïdectomisé depuis un an, une hypophyse pesant dix centigrammes (au lieu de 2).

HOFMEISTER montre que, chez le lapin normal, le poids moyen de l'hypophyse est de 1 cgr. 5 à 2 centigrammes, alors que, chez le lapin thyroïdectomisé, il atteint jusqu'à 4 centigrammes.

LÉONHARDT pratique la thyroïdectomie sur six lapins. A partir du 80^e jour apparaît une augmentation croissante du volume de l'hypophyse. Chez un lapin, tué le 126^e jour, la glande pesait 31 milligrammes. Il y a, d'après LÉONHARDT, accroissement du volume et du nombre des cellules.

TRAINA enleva le corps thyroïde à plusieurs lapins, mais ces animaux moururent huit à quinze jours après l'opération, c'est-à-dire avant que l'hypertrophie hypophysaire ait pu se constituer nettement.

CIMORONI (32), constate que, chez les animaux éthyroïdés, l'hypophyse devient turgide et augmente de volume. Cette hypertrophie serait différente de celle consécutive à la castration: les coupes contiennent des cellules très grosses et d'un aspect très

spécial: granulations volumineuses, nombreuses vacuoles, aspect cyanophile.

L. ALQUIER, en 1907, fit subir à des chiens l'ablation du corps thyroïde et fit les conclusions suivantes :

La thyroïdectomie unilatérale, ou bilatérale, détermine une augmentation du volume de l'hypophyse et des signes d'hyperfonctionnement (hyperproduction de substance colloïde aux dépens de la partie centrale du lobe glandulaire, état vésiculeux du noyau sans caryocinèse nette). Cette hyperfonction de l'hypophyse, évidente après plusieurs semaines, semble néanmoins ébauchée dès les premiers jours. Il y aurait parfois des lésions dégénératives.

P. THAON, en 1907, pratiqua la thyroïdectomie chez un jeune bélier. Quarante jours après l'opération l'animal fut sacrifié. L'examen histologique de l'hypophyse à un faible grossissement montre des cellules glandulaires volumineuses, groupées en travées serrées et nombreuses. La colloïde est assez abondante, on en retrouve dans les capillaires. Il y a de nombreux « amas de noyaux ». Le réseau vasculaire de la glande a son aspect habituel. A un fort grossissement, les cellules présentent des lésions au début.

TORRI obtint de l'hyperfonctionnement hypophysaire chez des animaux thyroïdectomisés (chiens et lapins). Il observa l'hypertrophie de la glande, l'augmentation du nombre des cellules chromophiles, et de l'activité de la sécrétion colloïde.

T. HERRING (60), aurait constaté que le lobe nerveux hypophysaire présentait, après la thyroïdec-

tomie, des modifications remarquables : modifications des corpuscules granuleux, hyalins et colloïdes, altérations des cellules névrogliales.

M. M. LUCIEN et J. PARISOT, de Nancy (102), affirmèrent que le poids absolu de l'hypophyse, chez les lapins thyroïdectomisés, s'est toujours montré plus considérable que chez les témoins.

Les résultats obtenus par C. PARHON et GOLSTEIN (116) confirment toutes ces expériences.

En résumé, ces faits expérimentaux, aussi nombreux qu'indiscutables, prouvent que l'hypophyse s'hypertrophie généralement après la thyroïdectomie et que l'examen histologique révèle un hyperfonctionnement plus ou moins accentué et à des degrés divers (hyperactivité absolue ou hyperactivité avec séries d'épuisement).

Donc, à cette période de recherches, la suppression anatomique ou fonctionnelle du corps thyroïde détermine rapidement une hyperplasie hypophysaire.

Au point de vue clinique, certains auteurs observent la glande pituitaire au cours des maladies de la thyroïde.

PISENTI et VIOLA signalèrent chez une myxœdémateuse la coexistence d'une thyroïde strumeuse avec hypertrophie scléro-kystique du corps pituitaire.

SCHÖNEMANN comparant le corps thyroïde et l'hypophyse de 112 sujets morts de maladies diverses (surtout de goîtreux), dit qu'il est impossible de prouver l'hypertrophie « palpable » de l'hypophyse après dégénérescence de la glande thyroïde.

Dans ces observations SCHÖNEMANN remarqua que, chez un crétin à gros goître colloïde, l'hypophyse était normale. Chez un sujet myxœdémateux mort à 25 ans, six ans après la thyroïdectomie totale, l'hypophyse pesait 1 gr. 50 et présentait de très nombreuses cellules éosinophiles avec une substance colloïde très abondante. SCHÖNEMANN considère les modifications observées dans l'hypophyse comme des lésions dégénératives.

BOYCE et BEADLES, BURCKARDT (31) notèrent la coexistence de l'atrophie thyroïdienne avec l'hypertrophie hypophysaire.

L. COMTE (36) après avoir examiné 108 hypophyses, dans tous les cas où il observa une dégénérescence de la glande thyroïde, déclara qu'il y avait des altérations hypophysaires, ces altérations correspondent à un processus d'hypertrophie et d'hyperplasie. Cet auteur a observé chez un enfant myxœdémateux une transformation graisseuse de la thyroïde avec hypertrophie de la pituitaire.

PONFIK (119) a étudié deux cas de myxœdème avec lésions de l'hypophyse. Dans l'un la thyroïde réduite au quart de son volume, était le siège d'une dégénérescence fibro-pigmentaire: l'hypophyse était hypertrophiée. Dans le second, la thyroïdè, petite, était envahie par une sclérose interstitielle intense, l'hypophyse laissait suinter à la coupe un liquide séro-sanguinolant; il existait à son intérieur des formations calcaires et la partie active de la glande était notablement diminuée.

VASSALE (133) constate chez un myxœdémateux de 33 ans, une thyroïdite chronique interstitielle avec atrophie glandulaire, et une hypertrophie hypophysaire.

BAYON (26) trouve, dans l'hypophyse d'un crétin de 24 ans, de la sclérose légère, des cellules acidophiles nombreuses, une substance colloïde très abondante.

ABRIKOSOF aurait fait des constatations analogues chez un myxœdémateux.

A. CALDERARA signala un myxœdémateux de 40 ans qui avait une glande thyroïde atrophiée et sclérosée et une hypophyse volumineuse non sclérosée, riche en cellules chromophiles et surtout en cellules cyanophiles présentant beaucoup de substance colloïde et une riche vascularisation.

En 1908, LUCIEN et J. PARISOT (102) notèrent du point de vue anatomo-pathologique, l'augmentation de volume, de poids et d'activité de la glande pituitaire chez les sujets porteurs de goître, ainsi qu'à la suite d'un myxœdème opératoire et d'un épithélioma primitif du corps thyroïde.

P. SAINTON et F. RATHERY (127) ont publié l'observation d'une malade atteinte de myxœdème et qui présentait une atrophie de la thyroïde et une tumeur kystique de l'hypophyse de nature épithéliomateuse.

Cette longue énumération nous permet de constater que, dans ces cas d'hypofonctionnement thyroïdien, l'hypophyse présente fréquemment de l'hypertrophie macroscopique; l'examen histologique révèle,

soit de l'hyperactivité normale, soit de l'hyperactivité déviée, soit encore de la dégénérescence sclérokyستique ou épithéliomateuse.

BENDA (28) a pu examiner l'hypophyse dans trois cas de maladie de Basedow : dans les deux premiers le corps pituitaire était petit et dur, très pauvre en cellules chromophiles ; dans le troisième, la glande avait une apparence normale, mais les cellules glandulaires étaient très peu nombreuses.

Au cours de leurs expériences, de nombreux auteurs ont eu l'idée d'étudier l'action de l'hypophyse sur la glande thyroïde. HALLION et ALQUIER, de 1908 à 1912, KOJIMA en 1917, montrèrent que l'ingestion prolongée d'extrait hypophysaire provoquait des transformations de la thyroïde.

RÉNON et DELILLE, en 1908, étudièrent l'effet des injections intrapéritonéales d'extrait d'hypophyse. En traitant des animaux par l'extrait total d'hypophyse, ils notèrent des modifications très remarquables du corps thyroïde. Après injection de 30 à 40 centimètres cubes d'extrait hypophysaire, DELILLE nota l'augmentation en hauteur des cellules de l'épithélium thyroïdien et la disparition presque totale de la substance colloïde, la plupart des vésicules observées étant petites, ne contenant pas, ou peu de colloïde. L'extrait pituitaire modifie les phénomènes sécrétoires de la thyroïde d'une façon indiscutable puisque la substance colloïde diminue, disparaît même, et les cellules prennent un type haut, cylindrique.

En 1909, MM. LUCIEN et J. PARISOT refirent ces expériences et obtinrent les mêmes faits. Il en fut de

même pour DIALTI en 1910 et PARDI en 1916. Mais les résultats n'étaient point uniformes et leur interprétation très incertaine.

MM. RÉNON et DELILLE, DIALTI, en interprétant leurs expériences, crurent y voir l'hypothyroïdisme. Seul PARDI affirma, en 1916, que l'administration d'extrait hypophysaire aux animaux provoquait des réactions d'hyperthyroïdie.

1920 marque une seconde époque. Au début, les travaux de LÆB (LÆB en 1920, LÆB et KAPLAN en 1924, M. CORDOCK en 1928 et GRAY en 1929) démontraient que l'ingestion d'une préparation commerciale: « Armour », de lobe antérieur d'hypophyse produisait un repos fonctionnel thyroïdien, diminuait l'activité prolifératrice, inhibait la capacité de régénération et l'hypertrophie compensatrice.

Ces arguments seraient encore en faveur de l'hypothyroïdisme, mais nous ne pouvons leur attribuer trop d'importance, car LÆB et SIEBERT, en 1930, ont remarqué que les préparations faites dans le laboratoire de LÆB, n'avaient point cet effet frénateur sur la glande thyroïde.

De cette seconde période de recherches, il ne peut être déduit aucune conclusion précise.

La troisième époque, postérieure à 1929, comprend les recherches contemporaines; elle est beaucoup plus intéressante à étudier. Elle groupe des faits très importants qui permettent d'apprécier le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie.

Ces études contemporaines détruisent les opinions des anciens auteurs en vertu desquelles l'hyperfonc-

tionnement pituitaire provoquerait un hypofonctionnement thyroïdien.

En 1929, à peu près simultanément et séparément, LÆB et BASSETT d'une part (95), nos maîtres les Professeurs J. WATRIN (146) et P. FLORENTIN, de Nancy; d'autre part ARON, PUTNAM avec TEEL et BÉNÉDICT, démontrèrent que les extraits de lobe antérieur d'hypophyse produisent une réaction d'hyperfonctionnement thyroïdien avec hypertrophie et hyperplasie glandulaires.

Le fait a été confirmé sur de nombreux mammifères, oiseaux et batraciens et a été surtout très approfondi par les écoles d'ARON et de LÆB. L'étude expérimentale nous permettra de reprendre en détail ces intéressantes recherches.

PREMIÈRE PARTIE

Données expérimentales

Le rôle de l'hypophyse dans le fonctionnement de la thyroïde et spécialement dans l'hyperfonctionnement est prouvé expérimentalement par une série d'arguments qui peuvent se grouper sous trois chefs différents.

Ces arguments sont d'ordre histo-physiologique, biologique et physiologique. Enfin la physiologie expérimentale nous fournira une dernière série d'arguments.

CHAPITRE PREMIER

ARGUMENTS HISTO-PHYSIOLOGIQUES

En s'appuyant sur des faits d'ordre physiologique M. Max ARON a pensé qu'une interrelation étroite associe l'hypophyse à la thyroïde. D'après SMITH et d'autres auteurs, le développement de l'hypophyse conditionne celui de la thyroïde chez les têtards. Les recherches ont été étendues aux mammifères après la naissance. On a particulièrement étudié, chez les batraciens, le mécanisme qui place sous la dépendance de l'hypophyse le développement de la glande thyroïde, ce développement étant non seulement histogénétique, mais aussi, fonctionnel.

En 1912, GUDERNATSCH a montré que la métamorphose des têtards est conditionnée par l'activité glandulaire de la thyroïde.

ADLER (1), ALLEN (2), HORKINS (65), UHLENHUTH et SCHWARTZBACH (141), SCHOTTE (133), ont constaté que l'ablation de l'hypophyse empêche la production de la métamorphose des têtards. Faut-il incriminer le déficit hypophysaire ? — Certainement pas, car BLACHER en 1928 et ALLEN en 1929 ont observé chez les animaux privés d'hypophyse l'évolution normale de la métamorphose sous l'action de la greffe ou de l'administration thyroïdienne. C'est donc le déficit thyroïdien suscité secondairement par l'ablation hypo-

physaire qui empêche la métamorphose des têtards. Nous voyons là une première manifestation de l'influence de l'hypophyse sur la glande thyroïde.

L'administration d'extrait d'hypophyse à des animaux normaux (SPAUL en 1924, UHLENHUTH et SCHWARTZBACH en 1927), ou à des animaux privés d'hypophyse (SMITH and SMITH en 1922) est susceptible, dans le premier cas: de déterminer de l'hypertrophie thyroïdienne, dans le second, de rétablir le développement thyroïdien normal.

Chez les mammifères, on a également constaté l'hypertrophie de la thyroïde sous l'effet de l'injection d'extrait hypophysaire (EVANS en 1924), ou d'implantation de lobe antérieur (WATRIN en 1930), de même que la diminution de volume de l'organe qui suit l'hypophysectomie (HOUSSAY et HUG en 1921, KOSTER en 1928, KOSTER et GEESING en 1929), et la récupération des dimensions de la glande jusqu'à la normale ou au delà, sous l'effet de l'implantation de lobe antérieur frais (SMITH 1927, REICHERT 1928).

Chez l'embryon des mammifères, M. ARON a noté, en 1929, la concomittance qu'offrent plusieurs espèces entre le déclenchement de l'activité excrétrice de la thyroïde et l'apparition, dans l'hypophyse, des divers types cellulaires liés au fonctionnement de cet organe. En ce qui concerne le problème plus spécialement étudié par nous, L. LÆB en 1929, a entrepris l'étude des modifications histologiques provoquées chez le cobaye par l'administration de préhypophyse et est arrivé à des conclusions identiques à celles de Max ARON. J. WATRIN, en 1929, dans une note préliminaire, a fait allusion au même phénomène.

**A) Etude histologique de l'influence
de l'extrait de préhypophyse
sur la thyroïde du cobaye**

Dans l'étude histogénétique de l'hypophyse antérieure chez les diverses espèces de mammifères, Max ARON a observé une concordance entre l'apparition, dans l'hypophyse, des types cellulaires caractéristiques de l'activité de cette glande chez l'adulte, et l'entrée en fonction de la thyroïde. ARON a alors supposé que, chez les mammifères, une relation lie la préhypophyse à la thyroïde.

Pour la mettre en évidence, il a eu recours à la méthode des injections d'extraits, Max ARON (9) employa, pour ces injections, une émulsion de lobes antérieurs d'hypophyse de bœuf dans du sérum physiologique. Les lobes antérieurs finement broyés furent agités, dans une solution à 1 % de tricrésol dans du sérum, de sorte que 1 gramme d'hypophyse fraîche correspondit à 3 cc. de la solution finalement utilisée. On centrifuge, on filtre le liquide qui surnage. C'est le filtrat que l'on emploie pour les injections.

**ETUDE PRÉLIMINAIRE DE L'HISTOLOGIE
DE LA THYROÏDE NORMALE DU COBAYE**

La thyroïde du cobaye réagit avec une extrême sensibilité aux injections d'extrait préhypophysaire.

Pour bien montrer la spécificité de cette relation, ARON a entrepris des expériences de contrôle avec des doses très élevées de rein, de testicule, de muscle, de

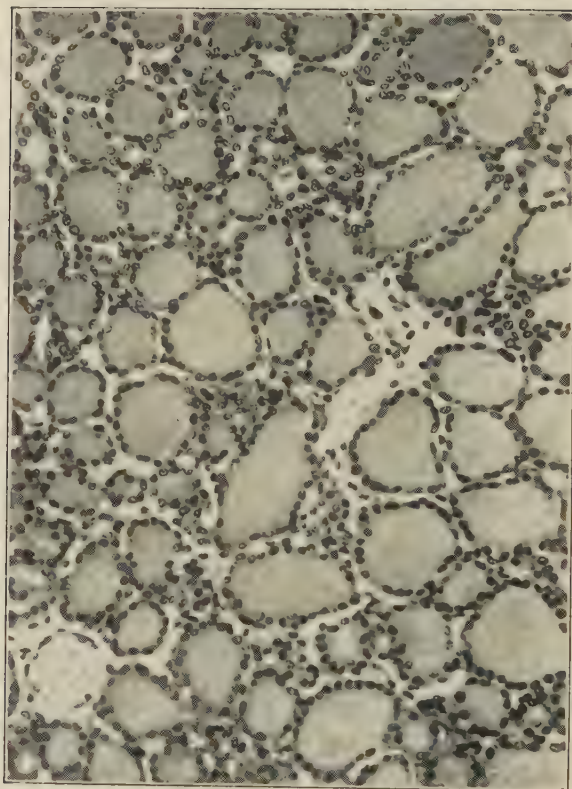


FIG. I

Thyroïde de jeune Cobaye de 110 gr. (poids. 18 mgr.).
Région centrale. $\times 230$.

Cette image, comme les suivantes, a été publiée par M .ARON dans
la *Revue Française d'Endocrinologie* de décembre 1930.

placenta. Pour éviter toute cause d'erreur, ces extraits d'organes étaient préparés de la même façon que ceux d'hypophyse. La thyroïde des animaux injectés avec ces divers extraits était rigoureusement identi-

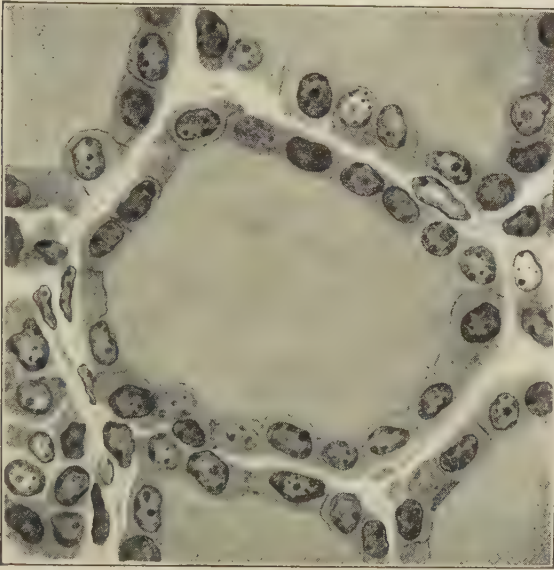


FIG. 2

Vésicule de la thyroïde d'un jeune Cobaye de 110 gr.
Microphoto $\times 1,300$.

que à celle des animaux témoins du même âge. La réaction est donc rigoureusement spécifique.

Pour mieux comprendre les modifications de la structure thyroïdienne provoquées par l'administration de préhypophyse, il serait bon de suivre l'étude

histologique préalable faite par ARON sur la glande thyroïde normale de différents cobayes, mâles et femelles, depuis la naissance jusqu'à la vieillesse (9). De la naissance à la quatrième semaine, les cobayes possèdent une thyroïde à vésicules assez petites bordées d'un épithélium aplati et pleines d'une colloïde dense, fortement colorable, dépourvue de toute vacuole (9).

Dans la zone centrale de la glande, les vésicules ont un diamètre supérieur à celui qu'elles offrent à la périphérie, bien que des inégalités considérables existent entre elles en tous points, leur épithélium y est un peu plus épais et de très rares vésicules contiennent une colloïde faiblement vacuolisée (9).

Chez des cobayes plus âgés, mâles ou femelles, la thyroïde présente une évolution caractéristique : dans la région centrale de la glande, l'épithélium des vésicules s'épaissit, compte tenu de l'accroissement relatif qu'implique le développement. En même temps des signes d'excrétion de la colloïde se manifestent : apparition de vacuoles, diminution de la colorabilité.

Les symptômes de fonctionnement plus intense ne cessent de s'accroître avec l'âge de l'animal.

Dans le but d'étudier l'évolution normale de la thyroïde au divers âges, M. ARON a sacrifié 74 cobayes de la naissance à la vieillesse. Il dispose ainsi d'une base de comparaison pour les expériences d'injections d'hypophyse qui modifient la structure thyroïdienne (9).

La thyroïde offre, particulièrement en son centre, des vésicules à épithélium haut, à colloïde creusée sur

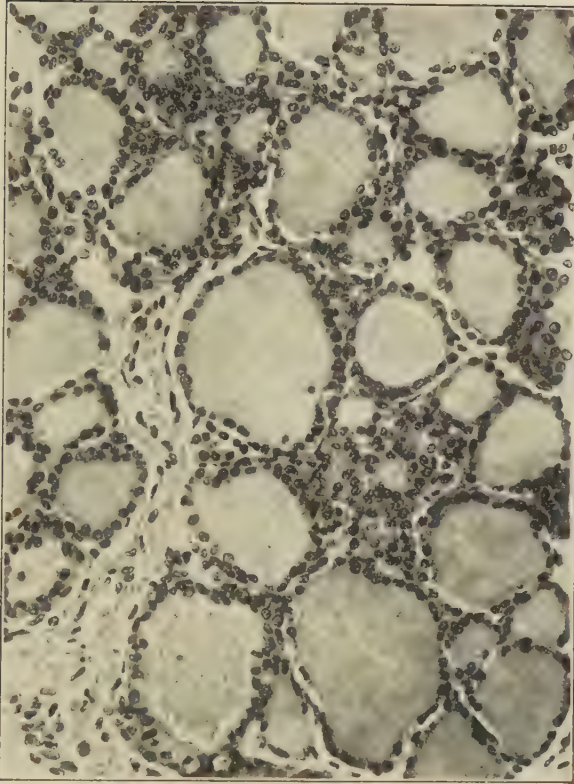


FIG. 3

Thyroïde de Cobaye de 250 gr. (poids: 30 mgr.).
Région centrale. $\times 230$.

La plupart des vésicules ont encore un épithélium aplati et une colloïde dense et homogène. En bas et à gauche, on voit une vésicule à épithélium épaissi où la colloïde est en cours d'excrétion (9).

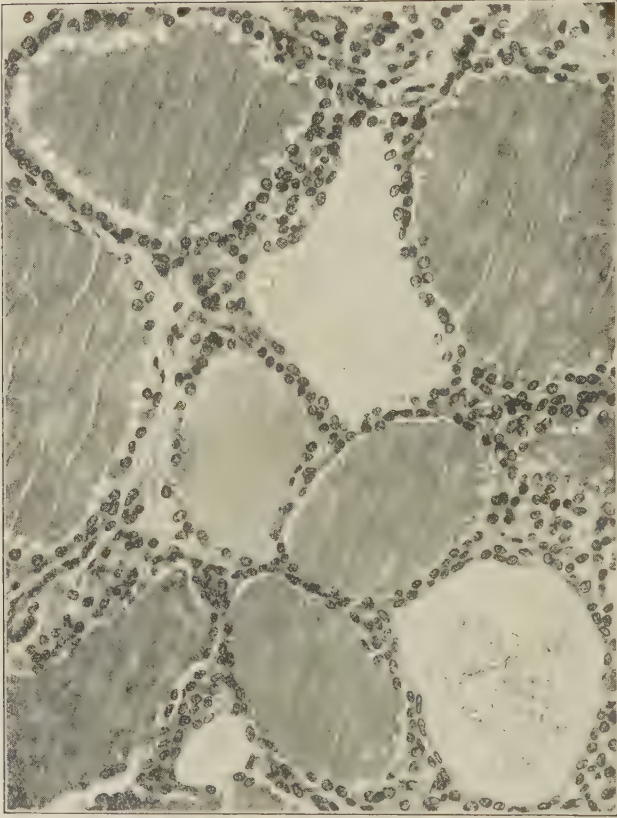


FIG. 4

Thyroïde de Cobaye de 930 gr. (poids: 185 mgr.).
Région centrale. $\times 230$.

On voit au milieu deux vésicules où la colloïde est en cours d'excrétion et, en bas et à droite, une vésicule complètement vide. Toutes les autres vésicules présentent des vacuoles au pourtour de la colloïde(9).

son pourtour de fines vacuoles de résorption; cet aspect s'observe chez le fœtus à partir du quarantième jour de la gestation; dans la suite, on observe un tableau de repos fonctionnel à peu près complet. Jusqu'à ce que le cobaye pèse de 220 à 260 grammes, la thyroïde se compose de vésicules de volume inégal, petites dans l'ensemble, arrondies, à épithélium plat, remplies d'une colloïde très éosinophile et dépourvue de vacuoles de résorption.

A partir du stade indiqué, avec des décalages individuels, on observe des signes de fonctionnement de plus en plus marqués, localisés d'abord au centre de l'organe.

L'épithélium de certaines vésicules s'épaissit et la colloïde, moins colorable, s'entoure d'une couronne de vésicules d'abord petites, puis plus larges; ce sont là des tests d'activité excrétrice qui intéressent des vésicules de plus en plus nombreuses à mesure que les animaux observés sont de plus en plus vieux.

Chez des cobayes de 500 grammes environ, au centre de la thyroïde, quelques vésicules apparaissent, soit complètement vidées, soit en cours d'excrétion avancée de la colloïde, cependant que beaucoup d'autres présentent des signes plus discrets d'activité.

Chez des cobayes de 700 à 900 grammes, un nombre important de vésicules participent au rejet souvent complet de la colloïde. En même temps que s'accuse cette évolution caractéristique, le volume des vésicules s'accroît progressivement avec l'âge. Dans tous les cas, le pourtour de la glande reste inactif et apparaît comme une zone de repos permanent.

Chez les cobayes vieux, les symptômes d'activité thyroïdienne tendent à se modérer, mais ils restent beaucoup plus accusés que chez l'animal jeune. Les données fournies par la pesée précise de la thyroïde corroborent les précédentes (9).

Par rapport au poids du corps, le poids de la glande s'élève d'abord lentement, puis de plus en plus rapidement chez les animaux plus lourds. Ainsi le poids de l'organe peut-être une indication du degré de fonctionnement thyroïdien. Pourtant, chez des cobayes d'un poids donné, il existe des différences individuelles suivant l'âge des animaux: exemple: un cobaye de 700 grammes âgé de 7 à 8 mois, possède toujours une thyroïde moins volumineuse et d'ailleurs, moins active, qu'un cobaye de même poids, plus vieux.

Chez le lapin, l'évolution de la thyroïde se superpose dans les grandes lignes à celle notée chez le cobaye.

Chez le rat, l'animal jeune a une thyroïde fort active, à l'époque de la maturité fonctionnelle son rendement est très intense.

Chez toutes les espèces, l'évolution thyroïdienne ne correspond pas au tableau offert par le cobaye, il y a des particularités de l'équilibre endocrinien propres à chaque espèce (9).

1° *Etude qualitative de la réaction thyroïdienne.*

Action des extraits préhypophysaires

Les jeunes cobayes de moins de 250 grammes apparaissent plus favorables aux expériences que les animaux plus vieux, car le poids de leur thyroïde offre des variations individuelles de peu d'amplitude et la

glande demeure constamment chez eux en état d'hyperactivité physiologique. L'injection d'extrait hypophysaire, même en très faible quantité ($1/10^{\circ}$ de cc. d'extrait défini précédemment, soit 0 gr. 033 de substance fraîche) influe rapidement sur la thyroïde. Lorsqu'on a pratiqué, chez le cobaye, l'injection sous-cutanée, ou, ce qui est préférable: l'injection intrapéritonéale, moins de 24 heures après, l'autopsie permet de découvrir des thyroïdes hypertrophiées et congestionnées. En même temps que l'augmentation de volume, il y a une élévation pondérable de la glande et les expérimentateurs ont observé de profonds changements d'aspect du parenchyme glandulaire (9).

Ces changements se perçoivent moins de deux heures après l'injection. Ils atteignent leur apogée de 24 à 48 heures plus tard. Les modifications touchent l'épithélium, la colloïde, le tissu conjonctif interstitiel (9).

α Réaction forte

« Transformations immédiates »

L'*épithélium* des vésicules subit une hypertrophie considérable. Quand l'injection d'extrait préhypophysaire a été pratiquée chez un jeune cobaye de 100 à 200 grammes, dont la thyroïde ne comprend, dans l'ensemble, que des cellules à épithélium aplati, le contraste apparaît frappant entre l'aspect de ces cellules, chez l'animal traité et chez les témoins. Chez le cobaye injecté, les mensurations indiquent que leur hauteur atteint plus que le double de celle relevée chez les cobayes normaux. (Observer les différences exis-

tant entre les fig. 2 et 6). Le cytoplasme est rempli de fines granulations. Jamais on n'y décèle de substance douée des réactions de la colloïde. Cette hypertrophie des cellules épithéliales s'accompagne de leur hyperplasie. Des divisions indirectes assurent l'intense multiplication cellulaire dont l'organe est le siège. Ces cellules contiennent un appareil de Golgi hypertrophié comme l'ont montré KROGH, LINDBERG et OKKELS.

Nous étudierons plus loin l'appareil de Golgi des vésicules de la thyroïde d'un cobaye de 440 grammes qui a reçu des injections répétées d'extrait hypophysaire (9).

La colloïde présente des modifications corrélatives. Chez les cobayes jeunes, elle est vivement colorable, dans toutes les vésicules, par les colorants acides comme l'éosine, et est dépourvue de vacuoles périphériques; chez les cobayes injectés, la colloïde est beaucoup plus faiblement colorée. D'une vésicule à l'autre, la colloïde offre toutes les transitions pour arriver à ne plus se teinter qu'en rose pâle sous l'influence de l'éosine. En même temps des vacuoles se creusent à la périphérie. Au contact des cellules, ces vacuoles deviennent de plus en plus volumineuses et confluent. Si on compare les différentes vésicules en diverses phases du phénomène, peu à peu, on voit leurs cavités se vider de leur contenu jusqu'à ne plus renfermer, au lieu de leur colloïde, qu'une sorte de coagulum ténu et faiblement colorable, susceptible, à son tour, de disparaître complètement. La cavité vésiculaire apparaît, alors, tout à fait vide.

Tous les intermédiaires entre les vésicules à colloïde peu vacuolisée et les vésicules totalement vidées

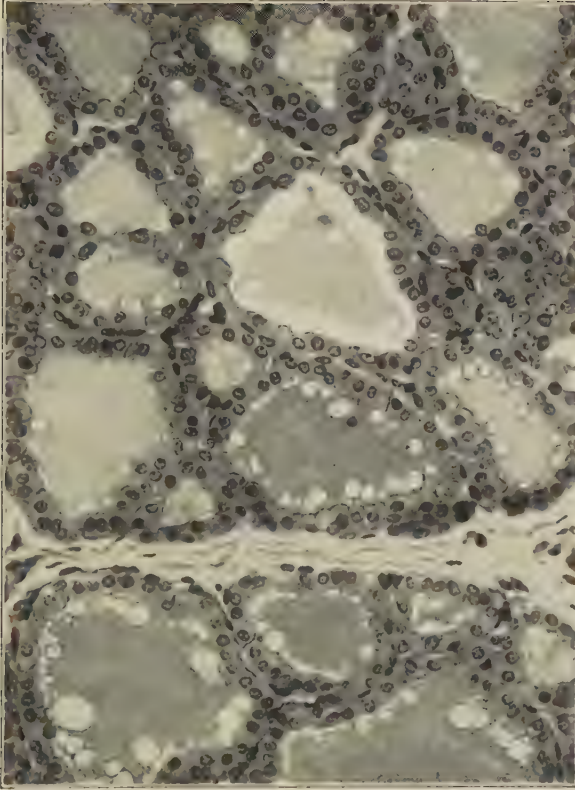


FIG. 5

Thyroïde de Cobaye de 185 gr. (poids: 65 mgr.) après injection de
1 gr. de préhypophyse fraîche (en 8 jours) $\times 230$.

Vésicules à épithélium épais montrant les divers stades de l'excrétion
de la colloïde jusqu'à vacuité complète. Noter les vacuoles de
résorption au pourtour de la colloïde.

s'observent. Le changement de réaction de la colloïde et la vacuolisation vont de pair.

Les vésicules subissent de profonds changements d'aspect: arrondies primitivement, elles se déforment et présentent des contours irréguliers variables d'une vésicule à l'autre. La vacuité de leur cavité s'accuse, elles subissent un véritable collapsus et parfois ne laissent plus à l'intérieur qu'une fente étroite (9).

Le tissu conjonctif participe au bouleversement de l'organe. La vascularisation s'intensifie, un œdème interstitiel se constitue et les espaces qui séparent les vésicules les unes des autres se trouvent ainsi élargis.

En aucun cas les vésicules ne réagissent simultanément à l'excitation. L'évolution dont M. ARON a tracé le tableau les touche avec plus ou moins de décalage, les unes par rapport aux autres. Même en un champ assez restreint on trouve, en général, l'image de tous les degrés de la transformation.

Chez les cobayes plus vieux, l'extrait préhypophysaire a la même action que chez les jeunes animaux. Pourtant, chez les cobayes plus âgés, la thyroïde offre normalement les signes d'une activité assez intense; de plus un certain nombre de vésicules affecte des aspects de même ordre que ceux provoqués par les injections aux animaux jeunes (9).

Donc, chez les cobayes âgés, il est nécessaire de recourir à des doses relativement élevées, pour que les différences en rapport avec l'état normal, soient assez considérables et pour que l'on puisse les imputer sans erreur à l'influence de la substance administrée. (Comparer les figures 4 et 16).

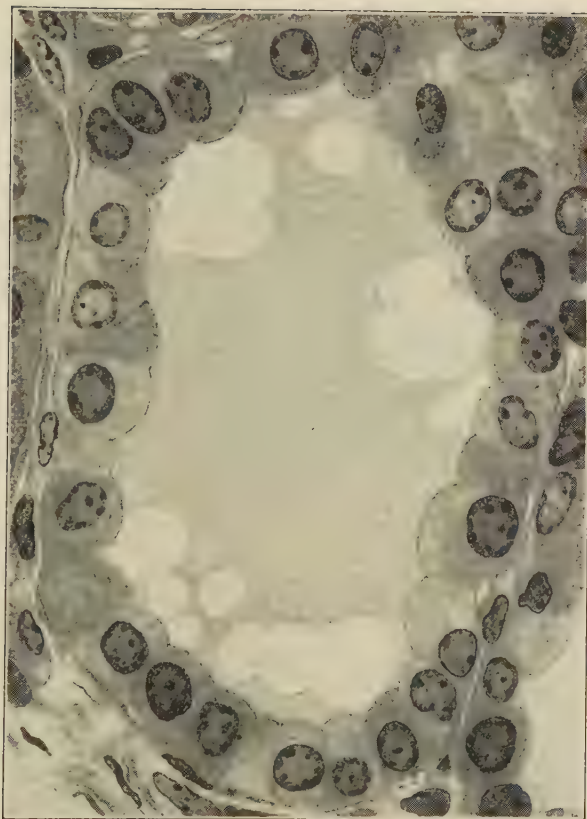


FIG. 6

Vésicule de la thyroïde représentée fig. 5. $\times 1,300$. Cf. fig. 2.

β *Evolution ultérieure de la thyroïde*

Dans le cas considéré précédemment (celui d'une injection unique), les transformations de la thyroïde sont suivies du retour à la normale après un délai qui varie suivant la quantité d'hypophyse injectée.

Dans l'organisme d'un cobaye de 200 grammes environ, l'introduction de 3 centigrammes de préhypophyse fraîche provoque une réaction qui atteint son maximum au bout de 24 à 36 heures et qui s'efface sensiblement après trois jours. A la suite de l'injection d'une dose trois fois plus forte, la *restitutio ad integrum*, s'opère beaucoup plus lentement et demande près d'une semaine. Les vésicules vides se remplissent à nouveau de colloïde en reprenant une forme sphérique et des phénomènes de dégénérescence assurent la suppression de l'excès des cellules formées lors de la phase précédente.

2° *Etude quantitative de l'action des extraits préhypophysaires*

a) *Injection unique de doses diverses de préhypophyse au cobaye.* — Ces expériences ont été poursuivies par Max ARON chez des cobayes de 170 à 220 gr. ; la thyroïde normale de ces animaux pèse en moyenne 25 milligrammes avec des réactions individuelles assez peu étendues, et elle offre l'image d'un fonctionnement extrêmement faible (9).

L'injection d'une quantité d'extrait d'hypophyse correspondant à moins d'un milligramme d'organe frais, ne détermine aucun changement appréciable du

poids de la glande, mais provoque déjà une modification structurale nette. Une dose de trois milligrammes entraîne une légère augmentation pondérale et une réaction histologique assez forte (9).

Le seuil d'influence du principe actif sur la thyroïde correspond donc à l'administration de moins de 1 milligramme de préhypophyse de bœuf pour cent grammes environ d'animal expérimenté. Sous l'influence de 3 milligrammes de préhypophyse on note, après 24 heures, dans la région centrale de l'organe, une hypertrophie des cellules épithéliales et l'on voit apparaître, à la périphérie de la colloïde, en de nombreuses vésicules, une fine couronne de vacuoles de résorption.

A la périphérie de la glande, les vésicules ne sont pas intéressées par la réaction. Elles gardent un épithélium plat et une colloïde dense. L'hyperplasie n'est pas appréciable (9).

Si l'on injecte, à des cobayes de l'âge indiqué, une quantité d'extrait sensiblement plus élevée: 0 gr. 033 de préhypophyse fraîche, la réaction se caractérise à la fois par une élévation pondérale marquée et par des modifications morphologiques plus accentuées. Après le délai de 24 heures choisi pour la comparaison entre les divers cas, le poids de la thyroïde atteint en moyenne 35 milligrammes, soit une augmentation de 50 % environ. Les changements structuraux sont de même nature que dans le cas précédent, mais ils sont plus sensibles et plus étendus. Les vésicules s'entourent de cellules très hypertrophiées. La colloïde se vacuolise, elle s'achemine donc vers une résorption intense.

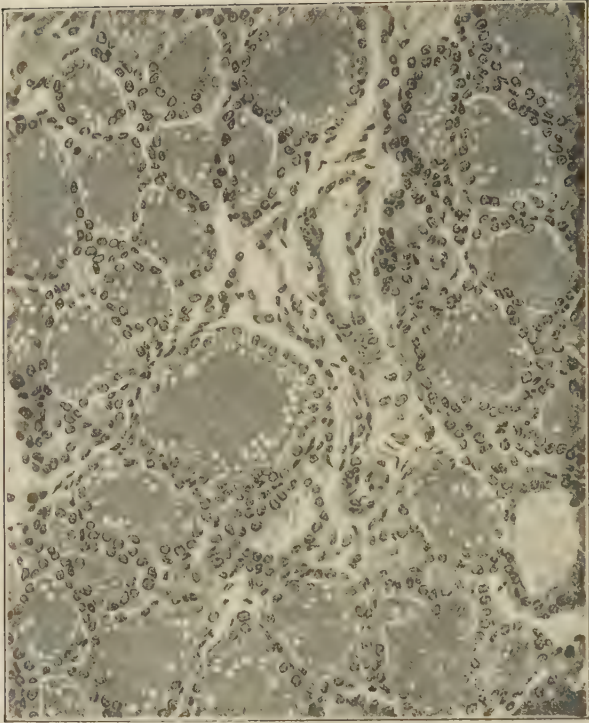


FIG. 7

Thyroïde de Cobaye de 210 gr. (poids: 29 mgr.) un jour après l'injection de 0,003 gr. de préhypophyse. Région centrale.

Vésicules à épithélium un peu épaissi, colloïde à fines vacuoles de résorption. Cf. fig. 1 et 3. $\times 230$.

La périphérie de la glande reste moins atteinte que le centre par ces processus, elle y participe cependant davantage que sous l'action des faibles doses précédemment étudiées. L'hyperplasie y demeure toujours discrète.

Sous l'influence d'une quantité d'extrait correspondant à 0 gr. 033 de préhypophyse, le poids de la thyroïde arrive à atteindre 40 à 50 milligrammes en 24 heures, soit une augmentation de près de 100 %. Si ce degré d'hypertrophie n'a pas varié dans des limites très étendues suivant l'administration d'une dose 10 fois moindre, du moins les phénomènes réactionnels se font-ils de plus en plus intenses (9).

L'hypertrophie de l'épithélium glandulaire intéresse toujours davantage les vésicules à la périphérie, mais l'écart se manifeste: d'une part par le degré de l'hyperplasie, d'autre part par l'intensité de l'excrétion de la colloïde. Dans un grand nombre de vésicules la cavité s'est vidée complètement ou en grande partie de son contenu colloïde, selon l'évolution décrite plus haut; çà et là, parmi les éléments de l'épithélium, on remarque des mitoses (9).

Les transformations, que subit la thyroïde après un court délai, atteignent leur apogée après introduction dans l'organisme d'une quantité de préhypophyse fraîche. Selon les cas, la thyroïde pèse de 70 à 95 milligrammes. Parfois l'augmentation pondérale peut ainsi dépasser 300 %. Les remaniements du parenchyme sont de plus en plus importants. Un grand nombre de vésicules, à la périphérie et plus spécialement au centre, se montrent collabées, en cours d'excrétion

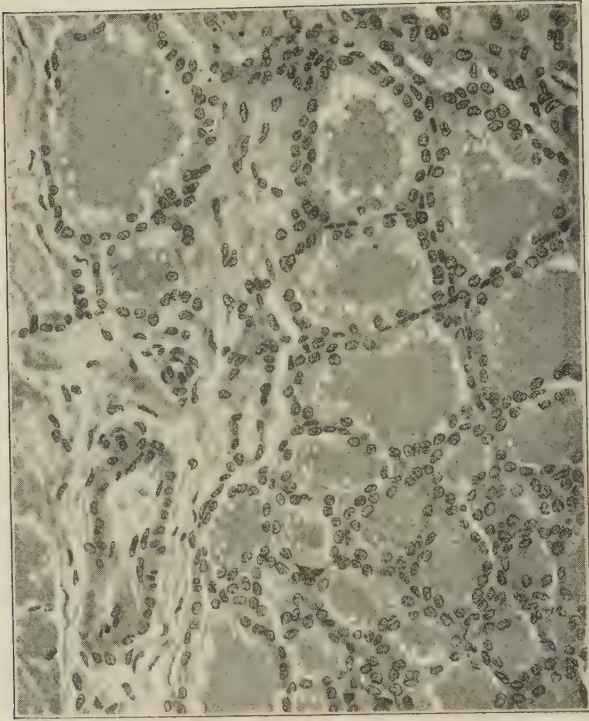


FIG. 8

Thyroïde de Cobaye de 210 gr. (poids: 40 mgr.), un jour après l'injection de 0,033 gr. de préhypophyse. Région centrale. $\times 230$.

Phénomènes du même ordre que ceux présentés dans le cas fig. 7, mais plus accusés.

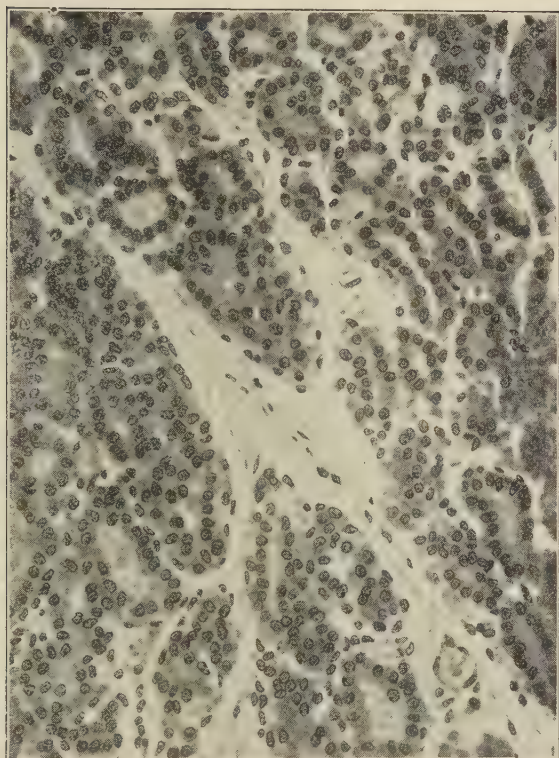


FIG. 9

Thyroïde de Cobaye de 190 gr. (poids: 40 mgr.),
un jour après l'injection de 0,33 gr. de préhypophyse. $\times 230$.
Zone où les vésicules sont, pour la plupart, vides et collabées.

de la colloïde avec un épithélium très épais. En d'autres points, les vacuoles de résorption entament largement la colloïde à son pourtour. Certaines sont complètement vides. Une active multiplication des cellules par mitose aboutit à la multistratification de l'épithélium des vésicules ou à l'augmentation du diamètre de celles-ci, quand la colloïde les remplit (9).

Des doses supérieures à un gramme de préhypophyse demeurent impuissantes à rendre, en un court délai, la réaction plus accentuée.

De ces constatations on conclut que le principe actif de la préhypophyse agit quantitativement sur la thyroïde à partir d'un seuil très bas, et provoque, à un certain taux, une réaction que des doses supérieures ne permettent plus d'exagérer et qui marque la limite de la faculté d'adaptation immédiate de l'organe (9).

Entre ces deux seuils extrêmes, la réaction de la thyroïde affecte une certaine proportionnalité par rapport aux doses administrées. Chez des cobayes de même âge et de même poids, une quantité déterminée d'extrait, préparée dans des conditions fixes, produit toujours une réaction analogue. Les résultats exposés plus haut gardent une remarquable constance.

b) *Injections répétées d'extrait préhypophysaire.* — ARON, continuant ses expériences, pratiqua une série régulière d'injections d'une quantité déterminée d'extrait (9). La thyroïde subit alors une évolution caractéristique :

Quatre jeunes cobayes de la même portée reçoivent une première injection de 1 cc. d'extrait (0 gr. 33 de

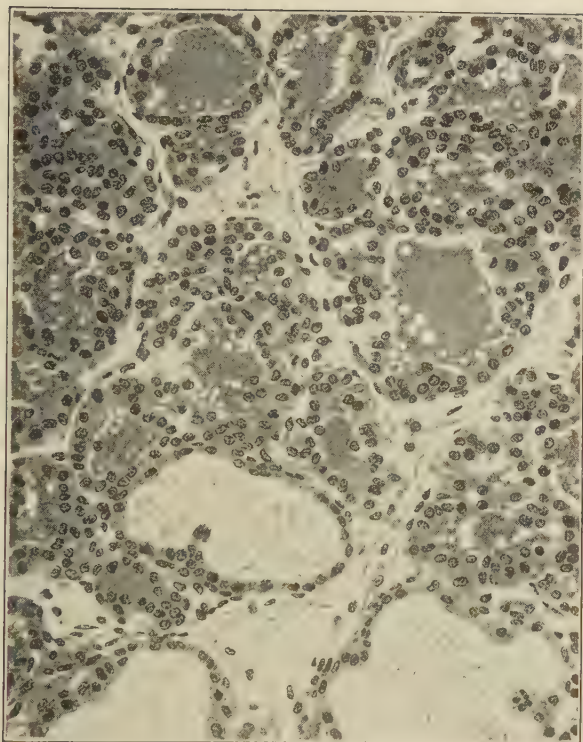


FIG. 10

Thyroïde de Cobaye de 200 gr. (poids 74 mgr.),
un jour après l'injection de 1 gr. de préhypophyse. $\times 230$.

En bas, trois grandes vésicules vidées, à épithélium aplati ne renfermant plus que des résidus floconneux de colloïde.

En haut : vésicules en cours d'excrétion plus ou moins avancée de la colloïde, à paroi épaissie par suite de l'hyperplasie de ces éléments.

préhypophyse) quand leur poids atteint 100 grammes environ. Tous les deux jours même injection à la même dose: 1 cc. d'extrait de préhypophyse. Après quatre injections, un premier animal est sacrifié: son poids est de 115 grammes, sa thyroïde pèse 41 milligrammes. Il apparaît donc que l'administration renouvelée de doses fixes, à intervalles suffisants, n'entraîne pas de notable supplément d'hypertrophie, comparativement au supplément si rapidement suscité par la première injection. L'aspect de la glande diffère peu de l'observation faite 24 heures après l'injection de 0 gr. 33 de préhypophyse, pourtant les vésicules thyroïdiennes apparaissent plus grandes que dans le premier cas. Pour certaines vésicules, l'excrétion initiale de la colloïde a été suivie d'une réaccumulation de colloïde dans leurs cavités (fig. 12).

Chez les trois cobayes restant, les injections sont poursuivies au même rythme.

Après sept injections un deuxième animal est sacrifié, il pèse alors 147 grammes et sa thyroïde 42 milligrammes (9).

L'étude histologique de cette thyroïde montre qu'elle diffère de la glande du premier cobaye sacrifié. Les vésicules sont hyperplasiées; dans l'ensemble elles sont à nouveau remplies de colloïde bien que, collabées et déformées sur place, elles peuvent encore montrer une étroite cavité. Beaucoup d'entre elles présentent de nouveaux signes de **résorption**.

Un troisième cobaye est tué après onze injections, alors que son poids s'élève à 185 grammes et celui de sa thyroïde à 43 milligrammes (valeur égale à celle des cas précédents).

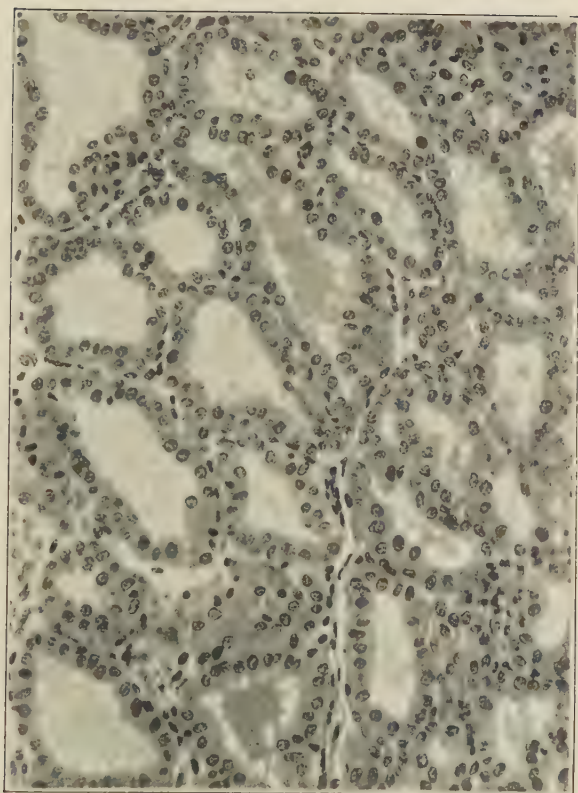


FIG. 12

Thyroïde de Cobaye de 115 gr. (poids: 41 mgr.), un jour après la dernière série de 4 injections de 0,33 gr. de préhypophyse renouvelées tous les deux jours. $\times 230$.

Vésicules agrandies, déformées, à épithélium épais, la plupart en cours d'excrétion avancée de la colloïde. Cf. fig. 1 et 0.

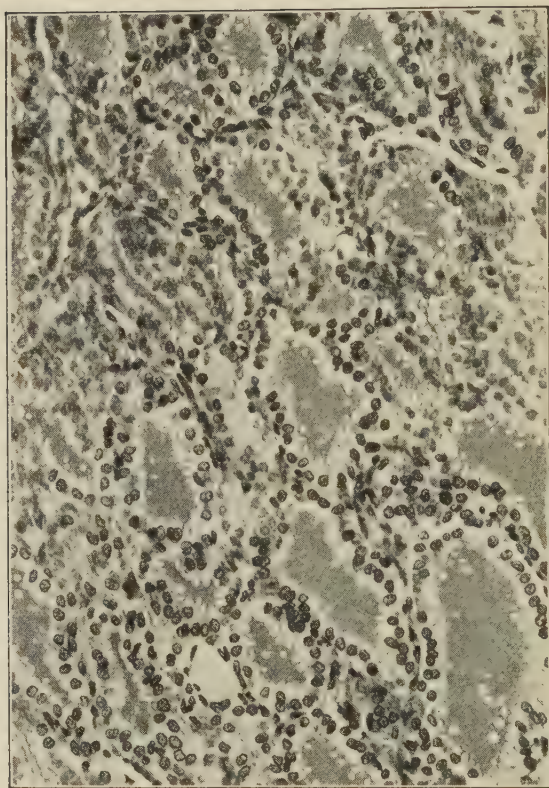


FIG. 13

Thyroïde de Cobaye de 147 gr. (poids: 42 mgr.) un jour après la dernière d'une série de 7 injections de 0,33 gr. de préhypophyse, renouvelées tous les deux jours. $\times 230$.

L'excrétion a repris, assez discrète dans les vésicules larges, déformées, à épithélium aplati, aux dépens de la colloïde réaccumulée dans leurs cavités. Cf. fig. 12.

La structure de la glande est comparable à celle observée chez un cobaye normal beaucoup plus vieux. Au centre de l'organe se trouvent des vésicules plus larges que celles des témoins de même âge. Les phénomènes de résorption s'y déroulent avec une intensité moyenne. En comparant cette thyroïde à celle des premières injections on s'aperçoit que l'hyperplasie originelle a abouti à une augmentation de volume des vésicules, que cette augmentation s'est depuis lors conservée.

En même temps un régime d'hyperactivité modérée, mais permanente, s'est constitué.

Cet état est, dès lors, appelé à peu varier. En effet, quand après vingt injections le quatrième cobaye est sacrifié, son poids est de 290 grammes, celui de sa thyroïde de 53 milligrammes. Celle-ci offre la même image que dans le cas précédent, l'excédent, peu marqué de son poids s'explique par le retentissement de la croissance générale. L'injection, à intervalles réguliers d'une quantité constante d'extrait, a pour suite, après deux semaines environ, l'installation d'un certain régime fonctionnel qui persiste ultérieurement.

La marche des phénomènes reste analogue si on renouvelle tous les jours l'administration de 0 gr. 33 de préhypophyse fraîche, au lieu de le faire tous les deux jours comme précédemment. Une seule différence; l'hypertrophie thyroïdienne rapidement acquise, se maintenant dans la suite, est plus considérable et présente des signes plus accusés d'hyperfonctionnement (9).



FIG. 14

Thyroïde de Cobaye de 185 gr. (poids: 43 mgr.) un jour après la dernière d'une série de 11 injections de 0,33 gr. de préhypophyse renouvelées tous les deux jours. $\times 230$.

Régime permanent d'hyperactivité. Processus modérés d'excrétion dans les vésicules hyperplasiées. Cf. fig. 12-13.

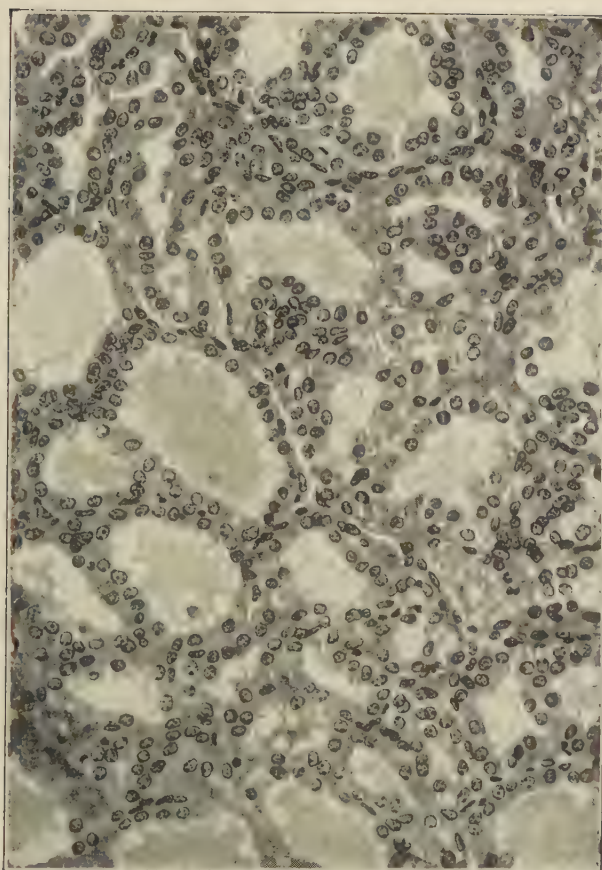


FIG. 15

Thyroïde de Cobaye de 270 gr. (poids : 109 mgr.) un jour après la dernière d'une série de cinq injections de 3 gr. de préhypophyse, injections renouvelées tous les deux jours.

Hyperexcrétion de la colloïde. Les vésicules ne contiennent plus qu'une colloïde pâle, fortement vacuolisée, ou se montrent complètement vides.

On peut introduire, continuellement, dans l'organisme des cobayes, des doses bien supérieures à celles indiquées jusqu'ici.

Certains animaux ont reçu, pendant une longue période, des injections de 1 gramme de préhypophyse renouvelées tous les deux jours. *Un régime permanent d'hyperfonctionnement thyroïdien* s'installe alors. Chez des animaux de 200 à 300 grammes ainsi traités, la thyroïde arrive à peser de 80 à 110 milligrammes; le bouleversement évolutif de la glande est considérable (9).

L'administration tous les deux jours, de deux grammes de préhypophyse fraîche n'entraîne plus de supplément d'hypertrophie thyroïdienne. Mais les manifestations histologiques d'activité de l'organe accusent un nouveau changement dans le sens d'une hypersécrétion plus intense encore. L'injection, répétée suivant le même rythme — 3 grammes environ d'hypophyse fraîche, — représente un niveau extrême que l'on peut dépasser sans que la riposte de la thyroïde marque désormais de nouveaux changements adaptatifs (9).

En résumé, le régime d'activité de la thyroïde dépend: d'une part, de l'âge et du poids de l'animal, d'autre part, de la quantité d'extrait employé et du degré de répétition des injections.

Pour une valeur déterminée de ces divers éléments, l'état de la thyroïde se montre toujours sensiblement identique d'un cas à l'autre. Il en découle que chez un même sujet, la glande doit être capable de se plier rapidement à une variation dans le taux ou le nombre

des injections. L'expérience l'atteste si on se rappelle le cas des quatre jeunes cobayes d'une même portée qui avaient reçu tous les deux jours 0 gr. 33 de préhypophyse fraîche et qui avaient été sacrifiés après différents délais. On remarquait que dans chaque cas, la thyroïde présentait un poids de même ordre et acquérait assez rapidement une structure en rapport avec un état de régime désormais permanent (9).

Un cobaye de même âge, après avoir été soumis, au cours de 14 premières injections, au même traitement a reçu ensuite un gramme de préhypophyse (soit 3 fois la dose primitive) tous les deux jours. Il a été sacrifié après *sept* nouvelles injections. Sa thyroïde pesait 87 milligrammes et offrait le même tableau fonctionnel observé dans tous les cas d'injections de même importance pratiquées dès l'origine. L'augmentation brusquée de la dose administrée régulièrement entraîne aussitôt un supplément adaptatif de la réaction de la glande. Le degré d'activité de la thyroïde est proportionnel à la quantité d'extrait hypophysaire introduit dans l'organisme. Le principe actif de la préhypophyse agit sur la thyroïde comme un excitant d'autant plus efficace qu'il est plus abondant, et atteint à un sommet très élevé par rapport aux doses maxima. Cette loi régit le mode d'action de la plupart des hormones.

c) *Injections répétées de doses diverses.* - *Particularités histologiques du fonctionnement thyroïdien qui en résulte.* — Comme on l'a déjà vu, il suffit d'injecter à un jeune cobaye une forte dose d'extrait

hypophysaire pour que la thyroïde soit complètement vidée de colloïde en peu de jours et, chez les mêmes animaux, dans les mêmes conditions, l'effet produit restera toujours identique. A partir du moment où la cavité vésiculaire apparaît vidée de son contenu, la colloïde semble être rejetée dans le milieu intérieur, à moins que des cellules ne l'aient absorbée et accumulée dans leur cytoplasme. Au phénomène caractéristique de l'excrétion de la colloïde est liée l'hypertrophie de l'épithélium, laquelle arrive à atteindre des proportions considérables (9).

Les cellules thyroïdiennes montrent alors tous les signes de la plus vive activité glandulaire. Tout se passe comme si la résorption de la colloïde était conditionnée par leur stimulation fonctionnelle; leur cytoplasme est abondant, on y décèle la présence d'abondantes granulations.

Toutefois, la colloïde résorbée subit une transformation d'ordre physique, sinon chimique, telle que le contenu de l'épithélium n'est, en aucun point, identique au contenu vésiculaire (fig. 6).

Sous l'influence de l'extrait préhypophysaire, les vésicules excrètent leur contenu colloïde. Quel est alors le sort des vésicules ? Après ce rejet, les vésicules de petite taille, vides de leur sécrétion apparaissent souvent collabées avec une cavité virtuelle (fig. 9); les vésicules plus grandes peuvent rester arrondies et béantes (fig. 10). Dans tous les cas on peut suivre le cycle des transformations ultérieures sur une même préparation, chez un animal soumis à l'action prolongée de fortes doses d'extrait. Après

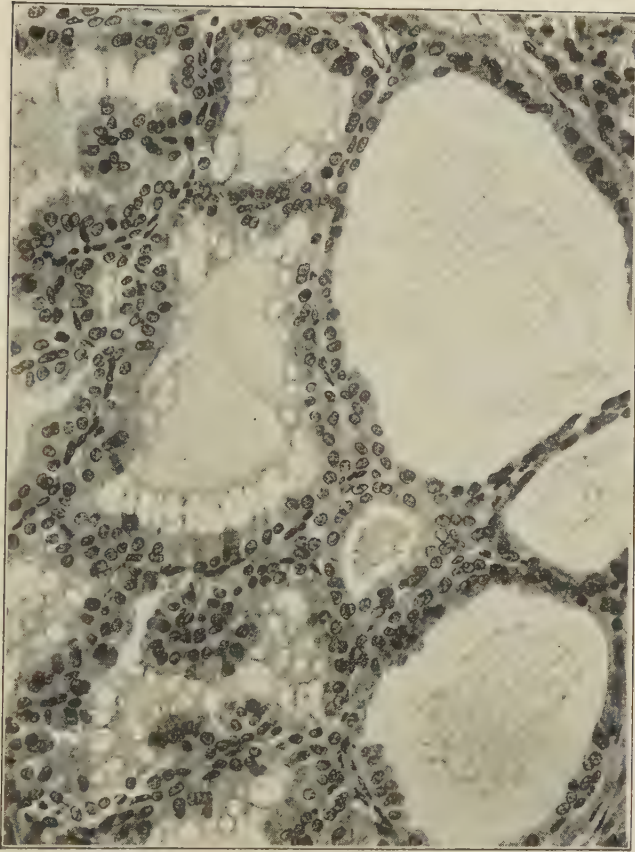


FIG. 16

Thyroïde de Cobaye de 735 gr. (poids: 371 mgr.), après une série de 11 injections de 1 gr., puis de 5 injections de 2 gr. de préhypophyse.

A gauche, on voit des vésicules en phase d'excrétion à épithélium très épais; à droite, trois vésicules complètement vidées, à épithélium aplati.

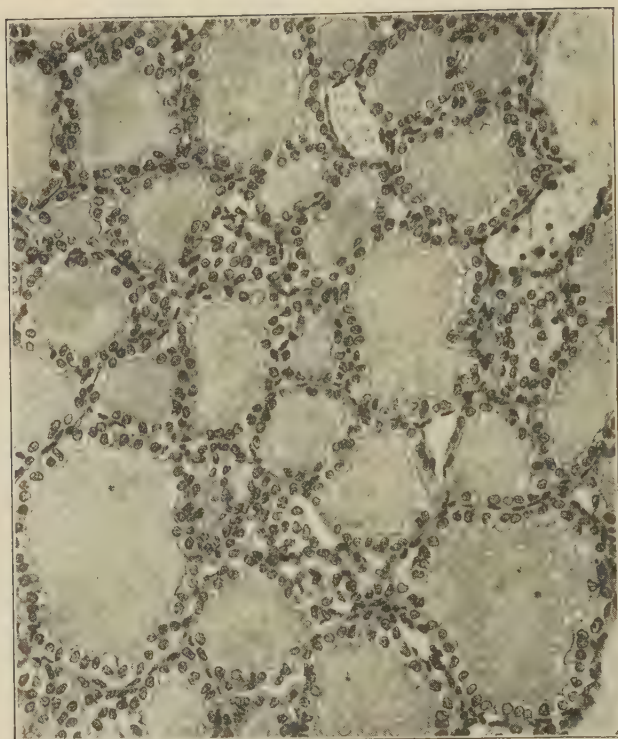


FIG. 17

Thyroïde de Cobaye de 370 gr. (poids: 75 mgr.)
après une série de 7 injections de 1 gr. de préhypophyse. $\times 230$.

Phase de néo-sécrétion de la colloïde dans les vésicules. Aspect
d'émulsion de la colloïde dans la plupart des vésicules. Signe de
sécrétion récente par comparaison avec l'aspect homogène présenté
en d'autres.

[Les 16 coupes histologiques, figurant ci-dessus,
sont la reproduction des microphotographies publiées
et commentées par Max ARON dans la *Revue fran-
çaise d'Endocrinologie* de décembre 1930].

l'élimination totale de la colloïde, on observe l'aplatissement de l'épithélium. Les cellules perdent leurs attributs d'intense fonctionnement. Elles sont réduites au noyau qu'entoure une mince couche de protoplasma homogène et ont l'aspect d'éléments au repos sécrétoire (fig. 4 et 10).

L'activité des cellules est fonction du phénomène de résorption; après le rejet de la colloïde, les cellules thyroïdiennes cessent de fournir un travail glandulaire.

Dans les mêmes préparations de thyroïde soumise à une excitation expérimentale suffisamment prolongée, on distingue, à côté des vésicules vides, d'autres vésicules remplies d'une colloïde d'aspect tout particulier, aussi fortement colorable par les colorants acides que celle existant dans les vésicules quiescentes de glandes normales; elle se distingue de cette dernière par son aspect, non homogène, mais grossièrement glanduleux. Ce sont là des vésicules nouvellement remplies. D'ailleurs de nombreuses transitions existent entre cet aspect de la colloïde et l'aspect homogène habituel. Des vacuoles de résorption s'y creusent parfois aussitôt et l'épithélium, qui reste assez aplati dans les vésicules en voie de réplétion, plus épais qu'à la fin de l'excrétion, reprend progressivement ses dimensions hypertrophiques. Ainsi sous l'influence d'une forte stimulation humorale, il traduit, par une série de phénomènes répondant à un cycle caractéristique, l'évolution des vésicules (9).

Si, après des délais variables, on sacrifie plusieurs cobayes de même poids, soumis au même régime d'in-

jections, il est facile de vérifier qu'à la phase de vacuité complète de la plus grande partie des vésicules, succède une autre phase, assez brève, de néo-sécrétion de la colloïde intéressant également l'ensemble des vésicules (9).

Comment les phénomènes d'alternance fonctionnelle jouent-ils selon la quantité d'extrait administrée et selon la fréquence des injections ?

Quand de jeunes cobayes de 100 à 250 grammes reçoivent, tous les deux jours, un tiers de gramme de préhypophyse, leur thyroïde, après une courte période de profond remaniement (une phase d'excrétion à peu près totale, suivie d'une phase de néo-sécrétion), parvient, grâce à une forte hyperplasie qui marque le début du processus, à un degré d'hypertrophie et d'hyperactivité qui reste désormais sensiblement constant. L'aspect de l'organe se rapproche de celui des cobayes sensiblement plus vieux. Au centre de la coupe on observe de grandes vésicules, pleines d'une colloïde à la périphérie de laquelle se creusent de fines et nombreuses vacuoles de résorption, cependant qu'un petit nombre d'entre elles apparaissent complètement vides (fig. 14).

À la périphérie les vésicules se montrent beaucoup plus petites et demeurent quiescentes, cette zone paraît être une région de repos permanent. C'est une réserve, elle n'entre en jeu que dans le cas de fonctionnement plus intense (9).

Sous l'influence d'injections plus massives, l'excrétion de la colloïde s'intensifie et toutes les vésicules, tant à la périphérie qu'au centre, sont dès lors intéres-

sées par le phénomène. Tandis que certaines vésicules se vident plus ou moins totalement, d'autres se remplissent à nouveau. La proportion entre les vésicules vides et les vésicules à colloïde dépend du taux de préhypophyse administrée. Si l'on arrive à injecter des quantités de l'ordre de trois grammes, toutes les vésicules participent simultanément à l'excrétion de la colloïde (voir fig. 15). Ensuite leur réplétion intervient avec une activité extrême, et, à peine réalisée, elle est instantanément suivie d'une nouvelle phase d'excrétion, de sorte que le hasard seul permet, lors du prélèvement des thyroïdes de tels cas, de surprendre l'organe en phase de néo-sécrétion.

Tout se passe comme si, au plus haut point d'hyperactivité suscitée expérimentalement, la thyroïde se comportait à la manière d'une véritable éponge alternativement pleine et exprimée, suivant un rythme rapide (9).

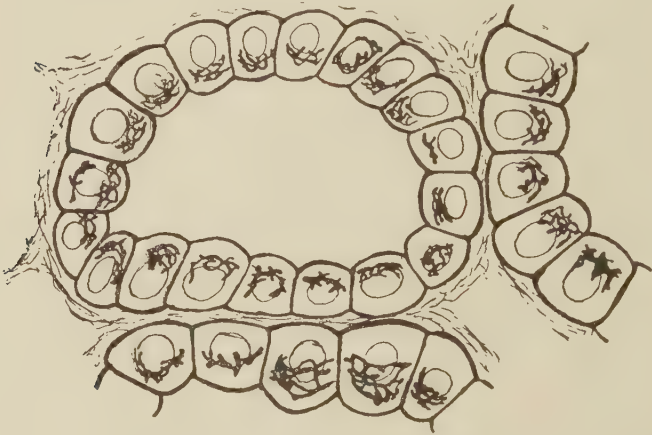
Quel est le sort de l'appareil de Golgi au cours de ces injections répétées d'extrait hypophysaire ? WAGSCHAL a étudié la thyroïde du cobaye en provoquant directement son activité par des injections successives d'extrait hypophysaire selon la méthode décrite par M. ARON.

Une première série a reçu un extrait très actif provoquant une résorption intense de la colloïde ; tandis que dans la deuxième série, des doses plus faibles déterminaient une résorption discrète.

Pour mettre l'appareil de Golgi en évidence WAGSCHAL utilisa la méthode d'imprégnation argentique au nitrate d'urane de Cajal.

Dans les thyroïdes en forte hyperactivité, l'appareil de Golgi n'a jamais été trouvé du côté basal de la cellule.

Dans toutes les cellules à épithélium très haut en voie de résorption de la colloïde, l'appareil est constamment du côté apical, comme une calotte au-dessus



L'appareil de Golgi dans quelques vésicules de la région centrale d'une thyroïde de Cobaye de 440 gr. après injections répétées d'extrait préhypophysaire, correspondant à 1 gramme environ de préhypophyse fraîche. La colloïde est en voie d'excrétion.

Cette figure histologique a été présentée par L. WAGSCHAL dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVII, 2, p. 1016.

d'un noyau; dans des cas plus rares, il entoure complètement le noyau.

Dans la thyroïde, l'appareil de Golgi est plutôt en rapport avec le pôle d'absorption qu'avec le pôle d'excrétion. Dans les thyroïdes très peu actives, il est faiblement développé, c'est un réseau fin, difficile à mettre en évidence.

**B) Etude histologique de l'influence
de l'extrait hypophysaire sur la thyroïde
des animaux autres que le cobaye: lapin, rat, canard**

ARON (9) a vérifié chez d'autres espèces, le caractère de généralité de la réaction thyroïdienne à l'extrait préhypophysaire. Il existe des espèces: lapin, rat, dont la thyroïde paraît moins sensible que chez d'autres à l'influence de l'hormone en cause. Sans établir de comparaisons sur une base précise, on peut admettre comme équivalent à 100 unités le taux d'extrait préhypophysaire qui, chez le jeune cobaye de 200 gr. environ, détermine en 24 heures une augmentation du poids thyroïdien du simple au double, approximativement; le poids final étant 0 gr. 035 à 0 gr. 040. En même temps on observe des signes d'hyperexcrétion de la colloïde étendus à tout le parenchyme. Ce taux est représenté par une quantité moyenne de 0 gr. 035 de préhypophyse fraîche de bœuf utilisée sous forme d'une suspension au tiers dans le sérum physiologique (9).

Chez le lapin, cette même quantité d'extrait rapportée au poids du corps (soit 3 gr. 5 de préhypophyse fraîche ou 1.000 unités-cobaye pour un lapin de 2 kilogrammes) suscite également une très vive réaction thyroïdienne et des phénomènes d'intense sécrétion de la colloïde.

Toutefois, dans les limites d'approximation inhérentes à la méthode biologique du titrage, il apparaît que la thyroïde du lapin est moins sensible que celle du cobaye. Une dose de 0 gr. 03 de préhypophyse fraî-

che, ou 10 unités, entraîne encore chez le cobaye de 200 grammes une légère élévation pondérale et une assez vive hyperactivité de la thyroïde dans sa région centrale, alors que, chez un lapin de deux kilogs, une dose dix fois supérieure ne modifie plus notablement la glande (9).

Chez le lapin jeune, la thyroïde présente une activité discrète qui tend à s'accroître chez l'adulte avec des variations individuelles d'ailleurs assez étendues. Or, par injection au cobaye, le titrage physiologique de l'hormone préhypophysaire indique que cette hormone est assez abondante dans l'urine et le sang du jeune lapin, mais à un degré un peu moindre que chez le rat. Il y a, en apparence, une discordance étonnante entre la teneur considérable du milieu intérieur en hormone préhypophysaire et les signes modérés de l'activité thyroïdienne ; mais les expériences d'injection d'extrait hypophysaire à des lapins de différents âges attestent que, chez le lapin jeune (contrairement à ce que l'on observe chez le cobaye), la thyroïde affecte peu de sensibilité à l'influence des doses faibles ; elle ne commence à réagir fortement que chez un animal d'au moins 1.300 grammes.

Le lapin jeune fournit l'exemple de la coexistence d'une sécrétion préhypophysaire relativement abondante accompagnée d'une fonction thyroïdienne paresseuse.

La thyroïde du *rat* et de la *souris* se montre particulièrement résistante à l'action de l'hormone hypophysaire thyreo-stimulante. A l'état normal, la thyroïde de l'animal jeune, chez le rat, et plus encore celle

de l'adulte, se montre d'après les images histologiques, douée d'une intense activité sécrétrice et excrétrice, telle, que seules les doses relativement très élevées d'extrait préhypophysaire parviennent à l'accentuer. Des quantités très fortes d'extrait préhypophysaire n'arrivent pas toujours à imprimer de changement évident à l'aspect de l'organe. Le rat jeune de 30 à 40 grammes se prête mieux aux essais, car sa thyroïde offre l'image d'un fonctionnement plus modéré (9). Or, sous l'effet d'un taux d'extrait correspondant à 100 unités-cobayes d'hormone préhypophysaire, on ne voit pas la thyroïde du rat réagir d'une manière indubitable.

Il faut une dose de l'ordre de 300 à 400 unités-cobaye pour lui faire subir une accentuation nette d'activité excrétrice analogue à celle produite chez un cobaye de 200 grammes par 10 à 15 unités. Si l'on tient compte des différences de poids existant entre les sujets employés dans les deux espèces, il est permis de conclure que la thyroïde du rat est de 150 à 200 fois moins sensible à l'hormone préhypophysaire que celle du cobaye. Il ne faut toutefois attacher à ces chiffres d'autre signification qu'à un ordre de grandeur destiné à fixer les idées.

D'autre part, l'administration à un jeune cobaye, de trois à cinq cc. de sérum sanguin ou de 15 cc. d'urine de rat, suffit à déclencher une forte réaction de la thyroïde, sensiblement supérieure à celle déterminée par des doses égales de sang ou d'urine de cobaye, même adulte.

Il existe également chez le rat une relation étroite

entre les manifestations morphologiques du fonctionnement thyroïdien et la quantité d'hormone hypophysaire en circulation dans l'organisme (9).

Les observations d'ARON relatives à la souris sont moins nombreuses que celles se rapportant au rat. Ces observations ont abouti sans exception à des résultats strictement comparables à ceux obtenus chez le rat par rapport au cobaye.

J. SCHOCKAERT (132) de Louvain a répété les expériences de Max ARON sur le *canard* impubère. Dix-huit canards ont été injectés avec des extraits d'hypophyse de bœuf, préparés par macération pendant 24 heures à 0° en milieux neutres, alcalins ou acides, à des doses variant de un dixième à cinq dixièmes d'hypophyse.

SCHOCKAERT observe les modifications décrites par ARON: la diminution plus ou moins complète de la colloïde perdant sa colorabilité et envahie par des vacuoles. Il indique une remarquable turgescence des cellules folliculaires dont le pôle sécréteur se bombe vers l'intérieur de la vésicule; le noyau devient plus clair et semble perdre une partie de sa nucléine; quelquefois l'alvéole est complètement vidée, affaissée ou comblée par les cellules hypertrophiées. Les vaisseaux sanguins sont hypertrophiés.

Le poids des glandes est notablement plus élevé que celui des thyroïdes témoins; chez celles-ci la moyenne est de 35,5 milligr. par kilogr., elle est de 120,1 milligramme, chez les canards injectés.

Recherches chez le *chien*: HOUSSAY, BIASOTTI et MAGDALENA de Buenos-Ayres (71) ont étudié chez

des chiens la réaction thyroïdienne à l'extrait d'hypophyse. Ils ont injecté par voie péritonéale 10 cc. d'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse bovine qui accélère la croissance. Les expérimentateurs injectèrent l'extrait hypophysaire à 41 chiens. Ils graduèrent le nombre des injections sur chaque sujet suivant une durée de 1 à 29 jours consécutifs.

Puis la thyroïde fut extirpée, pesée, fixée au Bouin et examinée en couches minces.

Dans tous les points essentiels les observations recueillies coïncident avec celles faites par Max ARON. Le premier signe de réaction est la vacuolisation de la colloïde et sa résorption; les vacuoles augmentent, confluent et grandissent; la colloïde devient pâle, fluide et alvéolaire (ou spumeuse) (71).

Dans certains points de la glande on trouve de nombreuses vésicules à contenu plus ou moins réabsorbé; elles sont quelquefois réduites à des fentes ou béantes. Leur diamètre moyen s'abaisse à 50-70 μ , chez les témoins il égale jusqu'à 90 à 100 μ . Les cellules s'hypertrophient, deviennent cylindriques, leur hauteur moyenne croît de 5 μ ,2 (moyenne normale) à 7 ou 8 μ , quelquefois elle atteint 11 μ . Si l'on continue longtemps les injections on trouve les vésicules un peu plus larges de forme et de dimensions irrégulières, à épithélium formant des plis ou des bourgeons dans la lumière des acini (leurs cellules ont de 8 à 12 μ de hauteur); après les injections prolongées l'hypertrophie et l'hyperplasie dominant. L'image obtenue est identique à celle des thyroïdes basedowiennes (71).

Les phénomènes sont semblables, mais plus inten-

ses et plus rapides chez les jeunes chiens que chez les adultes. Les phénomènes de résorption de la colloïde sont plus intenses les premiers jours, quand le poids de la thyroïde s'abaisse.

L'hypertrophie et l'hyperplasie cellulaires progressives et, en partie, la réapparition de la colloïde, expliquent l'augmentation ultérieure du poids glandulaire.

La vascularisation des thyroïdes est habituellement augmentée par l'injection. Les glandes sont, en général, plus roses ou plus rouges que chez les témoins (71).

HOUSSAY, BIASOTTI et MAGDELENA ont aussi étudié un des lobes thyroïdiens chez de nombreux chiens. Une injection fut faite à la moitié de ces animaux, puis, au bout de délais variables, on extirpa l'autre lobe. On observa alors les réactions glandulaires typiques déjà décrites; ces réactions manquaient chez les témoins non injectés (71).

Ces auteurs firent des expériences de greffes thyroïdiennes pour étudier sur elles l'effet de l'extrait d'hypophyse. A dix chiens ils extirpèrent le lobe thyroïdien gauche; ce lobe fut enfoui dans le rein gauche ouvert au bistouri, la plaie rénale étant ensuite refermée par un point de catgut. La moitié de ces chiens reçurent 10 cc. d'extrait antéhypophysaire chaque jour par voie péritonéale. Au bout de 12, 17, 20, 25 jours, on extirpa le rein et on étudia la thyroïde greffée d'un chien injecté et la glande greffée d'un animal témoin. La greffe avait réussi chez tous les animaux, au centre il y avait de la nécrose mais toute la partie périphérique était conservée.

Chez les chiens injectés, la réaction thyroïdienne produite par l'extrait antéhypophysaire était typique. En résumé, l'extrait antéhypophysaire produit l'activité avec réabsorption colloïdale, l'hypertrophie et l'hyperplasie des thyroïdes des chiens normaux. L'action se produit également sur la thyroïde greffée (71).

**C) Influence des extraits préhypophysaires
sur le volume et le poids de la glande thyroïde**

Nous avons déjà mentionné que l'injection d'extrait préhypophysaire à l'animal provoque une augmentation de volume et de poids de la glande thyroïde. L'injection sous cutanée ou intra-péritonéale de 1/10 de cc. d'extrait préhypophysaire à de jeunes cobayes, influence très rapidement la thyroïde: moins de 24 heures après cette observation. A l'autopsie on observa des thyroïdes hypertrophiées et congestionnées. Parallèle à cette observation on remarque une élévation pondérale proportionnelle. Nous avons vu que, chez des cobayes de 170 à 220 gr. dont la thyroïde pèse 25 milligrammes en moyenne, l'injection d'une quantité d'extrait de préhypophyse correspondant à moins de un milligramme d'organe frais, ne détermine aucun changement appréciable du poids de la glande. Une dose de 3 milligrammes entraîne une légère augmentation pondérale (9).

0 gr. 033 de préhypophyse fraîche produisent une élévation pondérale marquée. Après 24 heures la thyroïde pèse en moyenne 35 milligrammes (augmentation de 50 % environ). Sous l'influence d'une quantité

d'extrait correspondant à 0 gr. 33 de préhypophyse, le poids de la thyroïde atteint 40 à 50 milligrammes en 24 heures (augmentation de près de 100 %). Le degré d'hypertrophie n'a pas varié dans des limites très étendues par rapport à l'administration d'une dose dix fois moindre (9).

Les transformations de la thyroïde atteignent leur apogée lors de l'introduction dans l'organisme d'une quantité de préhypophyse correspondant à 1 gramme de substance fraîche; selon les cas, la thyroïde pèse de 70 à 95 milligrammes, l'augmentation pondérale peut ainsi dépasser 300 %. Donc, sous l'action de doses croissantes de préhypophyse, la thyroïde est susceptible de subir une hypertrophie pondérale qui peut la mener au quadruple de son poids normal.

Ce phénomène semble avoir pour base, l'hypertrophie d'une part, l'hyperplasie cellulaire d'autre part.

L'hyperplasie est une condition prépondérante, car sous l'influence de doses très faibles (ne suscitant que peu d'hyperplasie), l'équilibre pondéral de l'organe n'est guère atteint. Des processus tels que l'hydratation de la colloïde prennent éventuellement part au changement de poids de l'organe. L'intensification du régime vasculaire, la réplétion sanguine, interviennent sans doute de leur côté.

En dehors de facteurs relativement constants, des facteurs variables interviennent dans le phénomène.

Le rejet de la colloïde se fait sentir en sens contraire et, dans une certaine mesure, contribue à diminuer les causes de l'accroissement pondéral. Les doses de préhypophyse administrées et les poids correspon-

dants de la thyroïde sont proportionnels. Cette proportionnalité peut être représentée graphiquement.

On note, au cours des différentes expériences, des

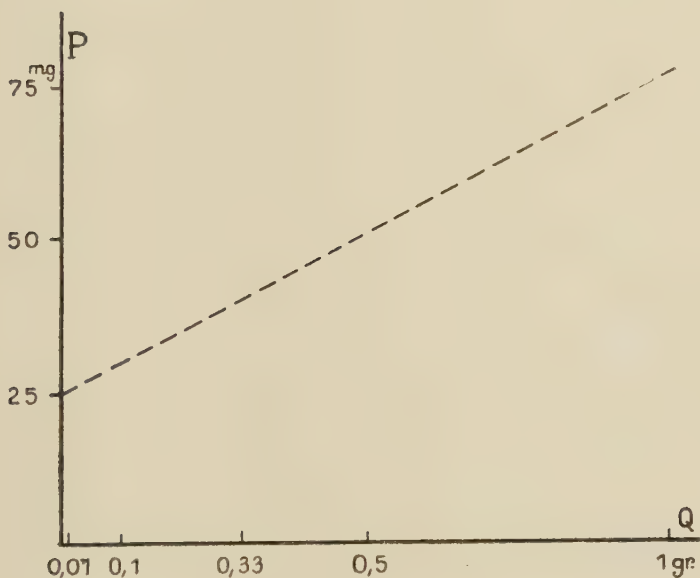


FIG. II

Graphique exprimant le taux moyen d'accroissement pondéral (en mgr.) de la thyroïde après 24 heures, chez les Cobayes d'environ 200 grammes, en fonction de la quantité d'hypophyse injectée en une seule dose (en gr.).

Graphique publié par Max ARON dans la *Revue française d'Endocrinologie*, décembre 1930.

écarts sensibles dans le poids de la thyroïde, alors que les modifications histologiques font preuve d'une constance remarquable. La thyroïde du cobaye réagit

avec une grande plasticité, car une dose inférieure à 1 milligramme de substance préhypophysaire fraîche se trouve active alors que le plafond de la réaction n'est atteint que pour une valeur plus de 1.000 fois supérieure (9).

Chez le *lapin*, les écarts physiologiques de poids d'un sujet à l'autre sont tels qu'il apparaît illusoire de tenir compte de leurs fluctuations expérimentales (bien que la thyroïde soit très sensible à la préhypophyse (9)).

Chez le *rat*, les injections de préhypophyse paraissent incapables d'entraîner une élévation pondérale, car le plafond de l'activité thyroïdienne est presque atteint dans les conditions normales chez cet animal (9).

Chez le *chien*, PUTNAM, TEEL et BÉNÉDICT, en 1929, obtinrent une hypertrophie considérable chez un chien longuement traité; LÆSER, en 1932, constata une diminution de poids après un traitement court et intense à la préhypophyse. B.-A. HOÜSSAY, A. BIASOTTI et P. MAZZOCCO (70) ont injecté chaque jour 100 cc. d'extrait alcalin de lobe antérieur frais d'hypophyse bovine dans le péritoine d'un certain nombre de chiens. (L'extrait favorisait la croissance stabilisée des Rates, 1 cc. de cet extrait contenait 0 gr. 34 de lobe antérieur frais d'hypophyse). — Un premier lot de 18 chiens servit aux expériences. On injecta chaque jour de l'extrait préhypophysaire aux animaux; leurs thyroïdes furent ensuite extraites (du premier jour au vingt-neuvième jour après le début des injections). Les poids de ces thyroï-

des furent comparés à ceux des glandes de chiens normaux recueillies auparavant.

Pendant les six premiers jours de l'injection, les poids des thyroïdes furent inférieurs à ceux des témoins; mais, après ce délai, les glandes s'hypertrophierent et, chez des chiens de 8,5 à 9 kg. 5 (après 12 à 29 jours de traitement) elles pesèrent de 2,19 à 3 gr. 87. La valeur normale du poids des thyroïdes de ces chiens égale 1,4 à 1 gr. 6.

Avec une autre série de chiens, HOUSSAY et ses collaborateurs firent d'autres expériences: ils extirpèrent aux animaux un lobe thyroïdien, puis, après quelques jours d'injections d'extrait hypophysaire, sur une partie des chiens, ils enlevèrent l'autre lobe (70). Chez les chiens témoins non traités, le second lobe avait augmenté dans les proportions de: 0, 7, 8, 9, 21, 25, 32 % (par rapport au poids du premier). Chez les chiens injectés, le pourcentage d'augmentation fut beaucoup plus élevé; après 2 à 8 jours de traitement on obtint: 11, 23, 26, 40, 42, 64, 165 %. Après 12 à 24 injections, l'augmentation % fut plus élevée encore:

37, 70, 105, 212.

Dans ces expériences on ne trouva pas, dès les premiers jours, une diminution de poids de la thyroïde, car l'hypertrophie compensatrice légère, provoquée par l'ablation d'un lobe, s'ajouta à l'effet stimulant de l'hypophyse qu'elle accéléra et augmenta. Chez les jeunes chiens, l'action stimulante fut encore plus intense et plus précoce. Des animaux âgés de 7 jours reçurent 4 injections, leurs thyroïdes pesèrent 154 et

169 milligrammes (celle d'un témoin de même âge pesant 67 mgr.). Un chien de 6 jours reçut 2 injections, sa thyroïde pesa 72 mgr. (celle du témoin de même âge 49 milligrammes.) Deux autres expériences donnèrent des résultats intermédiaires entre les précédents (70).

D) Conclusion de l'étude histophysiologique

L'étude histophysiologique précédente peut nous fournir d'utiles renseignements dans l'appréciation du fonctionnement thyroïdien.

Grâce aux résultats énoncés précédemment, on établira des tests d'activité de la glande thyroïde. La méthode des injections préhypophysaires offre un moyen précis d'analyse histo-physiologique de l'activité glandulaire de la thyroïde. Les indications relatives à la fin du paragraphe précédent sont à elles seules suffisantes pour éclairer le problème. Voici un bref résumé des principes fondamentaux dégagés de l'étude précédente.

1° L'excrétion de la colloïde est chronologiquement distincte de son accumulation dans les vésicules: l'activité glandulaire de l'épithélium thyroïdien s'exerce suivant un cycle, pour une vésicule définie (9).

2° Après l'accumulation préalable, dans la cavité vésiculaire, de la colloïde excrétée, on observe sa résorption par l'épithélium (9).

3° L'épithélium thyroïdien ne paraît pas adapté au déversement direct d'un produit de sécrétion dans le milieu intérieur. Tout se passe comme si ce produit ne provenait que du contenu vésiculaire (9).

4° Les diverses vésicules de l'organe peuvent fonctionner indépendamment les unes des autres et apparaître à diverses phases d'activité. Dans les conditions normales, chez le cobaye, la zone thyroïdienne centrale est une zone d'activité (plus ou moins intense selon l'âge), la zone périphérique est une zone de repos permanent (9).

Sur la base des images d'hyperfonctionnement, il est aisé d'établir des *tests sûrs de l'activité thyroïdienne*.

En 1926, au cours d'études sur le développement de la thyroïde embryonnaire, ARON a remarqué que : à un certain stade, variable d'une espèce à l'autre, mais constant chez une espèce donnée, la thyroïde subit une série de transformations. Ces changements sont caractérisés par des signes de décharge de la colloïde, rigoureusement comparables aux signes décrits ci-dessus. Ces faits correspondraient au déclenchement de la fonction excrétrice de l'organe. On possède ainsi le test de mise en activité de la thyroïde. Le fait inverse a été démontré par COURRIER en 1928. Cet auteur réussit à provoquer la mise au repos fonctionnel de la thyroïde ; il administra à des mammifères de grandes quantités de thyroïde fraîche. La mise au repos complet de la glande fut observée ; l'expression histologique de la mise au repos fonctionnel se résume ainsi :

*aplatissement de l'épithélium ;
colloïde dense, fortement colorable ;
absence de vacuoles périphériques,*

Or, dans le goitre colloïde avec insuffisance thyroïdienne, on sait que les vésicules de la glande ont un épithélium aplati et sont remplies d'une colloïde intensément colorable et dense.

Au contraire, les images histologiques fournies par les goîtres d'hyperthyroïdiens, offrent de grandes analogies avec celles que crée l'excitation expérimentale de l'organe au moyen de l'extrait d'hypophyse;

augmentation de hauteur de l'épithélium vésiculaire;

hypertrophies cellulaires;

faible coloration de la colloïde, diminution puis disparition de celle-ci;

présence de vacuoles de résorption.

En dehors de son intérêt théorique, la considération des tests histologiques du fonctionnement thyroïdien permet d'évaluer, avec une approximation suffisante, l'hormone préhypophysaire dans les humeurs. On jugera ainsi l'activité excrétrice de la glande pituitaire.

L'étude de ces tests histologiques contribue également à éclairer les relations qui lient le fonctionnement de l'hypophyse à celui de la thyroïde et l'équilibre des sécrétions de ces deux glandes (sous la réserve d'observations physiologiques ultérieures qui viendront confirmer la valeur de l'image histologique dans l'appréciation du fonctionnement thyroïdien) (9).

En écartant l'intérêt théorique de ces études histologiques, on peut tirer des enseignements d'ordre

pratique du fait que les caractères de sensibilité, propres à de mêmes organes réactionnels, offrent une diversité extrême, selon les espèces animales envisagées.

Dans l'application éventuelle à la thérapeutique humaine de produits endocriniens titrés au préalable chez l'animal, il est prudent d'envisager des différences notables de réceptivité. La posologie serait trop arbitrairement fixée.

Pour le titrage biologique des hormones considérées, le cobaye est l'animal le plus favorable, car il permet d'apprécier les effets de minimes quantités de principes actifs incapables d'engendrer le moindre changement d'état: chez le rat et la souris par exemple.

L'approximation inséparable de tout estimation de cet ordre est réduite au minimum chez le cobaye (19).

CHAPITRE II

ARGUMENTS BIOLOGIQUES

Etude du principe préhypophysaire stimulant la glande thyroïde

Le fait, que le principe capable de stimuler le fonctionnement de la glande thyroïde n'est présent que dans les extraits de lobe glandulaire d'hypophyse et fait défaut dans les extraits d'autres organes, tend à faire tenir la préhypophyse comme la source d'une hormone excito-sécrétrice de la thyroïde.

Nous avons exposé, au début de notre étude, que des expériences, réalisées chez des batraciens confirment cette conception. De l'ensemble de ces recherches exposées brièvement, ressort l'idée que le principe stimulant de la thyroïde, contenu dans les extraits de préhypophyse, n'est pas seulement une substance douée de propriétés spécifiques pharmacologiquement et accidentellement libérée par le traitement chimique de l'organe, mais une hormone active dans l'organisme.

I. — LA SPÉCIFICITÉ DU PRINCIPE PRÉHYPOPHYSAIRE

JOS. SCHOCKAERT a mis en doute la spécificité du principe excito sécréteur de la thyroïde (63).

Cet auteur est d'accord avec M. ARON pour reconnaître l'effet stimulant des injections préhypophysaires sur la thyroïde.

Mais, dans ses expériences, SCHOCKAERT a étendu ses recherches en administrant des extraits d'autres organes et en injectant diverses protéines : la lactalbumine (caséosane), du sérum antitétanique ou de l'essence de térébenthine.

SCHOCKAERT fit à 8 animaux trois à quatre injections quotidiennes ; il observa des modifications histologiques identiques à celles obtenues avec les extraits hypophysaires, mais moins accentuées.

On ne saurait admettre que de telles observations puissent infirmer la spécificité du principe hypophysaire en cause, les effets obtenus par SCHOCKAERT étaient plus faibles que les effets produits par l'hypophyse ; d'autre part, les signes d'hyperactivité thyroïdienne pouvaient se révéler sous des influences capables de provoquer un déséquilibre humoral et de retentir sur l'appareil endocrinien.

M. ARON (8) a repris les essais de SCHOCKAERT sur le jeune cobaye dont la thyroïde réagit à des doses inférieures à un milligramme de préhypophyse fraîche. Des injections massives de caséosane, d'essence de térébenthine (25 gr. par kilog.), ont été impuissantes à provoquer la moindre modification de la glande.

L'action de la peptone (injectée jusqu'à la dose de 10 grammes par kilog.), a été éprouvée sans résultat.

Seul, le sérum antitétanique provoqua une légère réaction; mais cela s'explique, car le sérum sanguin renferme des traces du principe actif, comme VAN CAULAERT et M. ARON l'ont vérifié.

De nouvelles preuves en faveur de la spécificité du principe préhypophysaire nous sont fournies par les recherches de JANSSEN et LÆSER (78). Ces auteurs étudiaient les relations entre l'hypophyse antérieure et la thyroïde et se demandèrent si l'action de l'anthypophyse sur la thyroïde était, on non, spécifique. Etant donné que de nombreux facteurs exogènes tels que la nourriture, la température et la lumière peuvent modifier l'image histologique de la thyroïde (99), JANSSEN et LÆSER pensèrent que la réaction de cette glande sous l'influence des extraits antéhypophysaires pouvait n'être nullement spécifique (78). Les albumines contenues dans tous les extraits employés pouvaient peut-être par leur présence, provoquer des images semblables par une action non spécifique. Mais JANSSEN et LÆSER constatèrent que les albumines ne possèdent pas cette influence thyro-stimulante; en faisant des expériences sur des cobayes et des chiens, ils ne purent trouver de modification de la thyroïde bien que ces animaux fussent traités par du foie, de l'extrait musculaire, de la caséosane et de la poudre inactive d'anthypophyse.

Un autre moyen a été employé pour rechercher la spécificité d'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la thyroïde: l'utilisation des extraits actifs désal-

buminés. A cette fin, JANSSEN et LÆSER traitèrent une poudre sèche acétonique avec de la solution physiologique. Après filtration, ils ajoutèrent la quantité d'acide sulfosalicylique à 20 % apte à provoquer la disparition du dépôt.

Cette solution fut employée en injections après de nombreux filtrages et neutralisation à la soude au dixième (on prit comme réactif le rouge-phénol).

Après titrage de son activité sur l'ovaire de lapin infantile, LÆSER injecta 9 cc. de cet extrait, par voie péritonéale, à 5 jeunes cobayes, en l'espace de trois jours. Dans tous les cas, l'image histologique de la thyroïde montra une très nette modification consistant en une prolifération épithéliale et en une fonte très nette de la colloïde.

En nous basant sur des expériences aussi convaincantes, nous sommes, une fois de plus, amenés à admettre la spécificité de l'action de l'hypophyse antérieure sur la thyroïde.

II. — IDENTIFICATION DU PRINCIPE A UNE HORMONE

A) *Question de la présence du principe dans l'urine*

MM. ARON et KLEIN de Strasbourg (7), ont établi l'existence dans l'urine humaine de faibles quantités de l'hormone en cause. Comme l'extrait préhypophysaire exerce sur la thyroïde, même à des doses très faibles, une influence des plus nettes, l'injection d'urine à des animaux pourrait être susceptible, au cas où la substance active y serait présente, de provo-

quer des transformations, déjà décrites, de la thyroïde, qui répondraient à une excitation fonctionnelle de l'organe.

Les expériences ont été menées chez le lapin et le cobaye: des animaux aussi voisins que possible en âge et en poids ont reçu des quantités égales, dans tous les cas, d'urines de divers individus: hommes d'âges différents, jeunes filles, jeunes femmes non encore enceintes, femmes âgées, etc... M. ARON administra aux cobayes, en cinq injections, 15 cc. d'urine provenant d'un sujet donné et 25 cc. aux lapins. Chez ces différents animaux, la thyroïde réagit constamment à l'injection sous-cutanée d'urine avec une intensité de même ordre quel que fût l'âge et le sexe du donneur.

D'après ARON, le poids des thyroïdes de cobaye de 200 grammes environ, qui oscille normalement de 24 à 30 milligrammes, est parvenu à 40 mgr. en moyenne; corrélativement, l'examen histologique de l'organe révèle des signes discrets d'hyperactivité limités à la région centrale de la glande et toujours identiques. Ce sont: l'hypertrophie de l'épithélium vésiculaire, l'apparition de vacuoles de résorption au pourtour de la colloïde. Malheureusement cette réaction est fort légère, on l'obtiendrait avec des injections de quantités minimales d'extrait hypophysaire, qui, selon une grossière approximation, correspondrait à moins de 1/50 gramme de préhypophyse fraîche de taureau.

Cette évolution de la glande thyroïde se montre plus ou moins accusée suivant les cas, mais les limi-

tes dans lesquelles elle varie ne sont pas très vastes et peuvent être déterminées avec une exactitude satisfaisante, selon ARON. Cet auteur affirme qu'il existe dans l'urine humaine des traces d'une substance douée de la même action sur la thyroïde de cobaye et de lapin, que l'extrait aqueux de lobe antérieur d'hypophyse.

Nous verrons plus loin, dans l'étude clinique, que l'opinion d'ARON est sujette à caution et que l'on peut douter de la présence du principe préhypophysaire dans l'urine humaine, spécialement dans l'urine des basedowiens.

KROGH et OKKELS de Copenhague (84), ont recherché dans les urines de basedowiens, des substances qui posséderaient des propriétés thyro-stimulantes; ils employèrent de jeunes cobayes âgés de quelques jours seulement. Tous les jours on détermina la valeur du métabolisme basal de ces animaux. Cette détermination fut faite avant et pendant la série d'injections. Chaque expérience achevée, la thyroïde fut examinée histologiquement.

Les résultats obtenus concernant le métabolisme basal, ne permettent pas de supposer qu'il existe, dans l'urine des basedowiens, une substance thyro-stimulante, la valeur du métabolisme basal reste la même, que l'urine provienne ou non d'un malade hyperthyroïdien.

D'autre part KROGH administra de la thyroxine à deux jeunes cobayes, dont la thyroïde réagit fortement à l'injection; leur métabolisme basal augmenta considérablement.

L'examen histologique des thyroïdes donna le résultat suivant : dans treize cas, le contenu des vésicules présentait une vacuolisation périphérique légère ; dans neuf autres cas le contenu des vésicules ne présentait aucune vacuolisation.

Parmi les treize premières glandes, quatre provenaient d'animaux témoins, une d'un animal traité par la thyroxine, deux d'animaux traités par l'urine normale et six de cobayes traités par l'urine de basedowiens.

Sur les neuf glandes sans vacuolisation au niveau de la colloïde, deux provenaient d'animaux témoins, une d'un animal traité par la thyroxine et six d'animaux traités par l'urine d'un basedowien.

Dans la moitié des thyroïdes examinées, KROGH a trouvé la colloïde légèrement vacuolisée, répartie en quantités égales entre animaux d'expérience et animaux témoins. Le phénomène de la vacuolisation fine ne semble pas dépendre d'une hyperactivité du tissu thyroïdien. Aussi KROGH et OKKELS considèrent le test d'ARON comme inapplicable aux recherches de l'hormone préhypophysaire dans l'urine des malades, et notamment l'urine des basedowiens qui renferme de la thyroxine (84).

*B) Présence du principe préhypophysaire
dans le sang et le liquide céphalo-rachidien*

En 1931, ARON, C. VAN CAULAERT et J. STAHL (11), ont recherché la présence de l'hormone thyro-stimulante dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Ils ont employé une méthode d'identification du

principe en question, tant dans les extraits hypophysaires que dans l'urine. Elle consiste à injecter le liquide à étudier, par quantités définitivement fixées, à de jeunes cobayes pesant moins de 240 grammes, dont la thyroïde offre les signes d'une activité extrêmement faible et accuse une vive sensibilité à l'influence des taux les plus réduits de l'hormone considérée.

Les différences quantitatives de la réaction peuvent être appréciées avec une approximation satisfaisante, grâce à l'augmentation pondérale de l'organe, et grâce à l'analyse histologique des processus d'hyperfonctionnement.

Le sérum sanguin humain contient un taux notable d'hormone préhypophysaire, supérieur à celui que l'on trouve dans des quantités équivalentes d'urines; on peut approximativement considérer que le sang renferme au moins deux fois plus d'hormone que l'urine; sous l'influence de 12 à 15 cc. de sérum injecté par fractions en trois jours, la thyroïde subit une légère hypertrophie et des phénomènes d'excrétion assez prononcés s'observent dans la région centrale de la glande. En même temps, on note une discrète hyperplasie de l'épithélium. Ce sont là des manifestations de même ordre que celles produites par l'administration de 0 gr. 01 environ de préhypophyse fraîche de bœuf à des cobayes du poids convenu. On a contrôlé la présence du même principe dans le sang de divers mammifères: lapin, cheval, chien, rat.

L'administration sous-cutanée de 12 à 15 cc. de liquide céphalo-rachidien à de petits cobayes entraîne

toujours une réaction de la thyroïde; mais cette réaction affecte une intensité variable, sans corrélation évidente avec celle que provoquent le sang et l'urine. Le liquide céphalo-rachidien est également actif chez le chien.

D'après ARON, l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde est présente dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, chez l'homme et les mammifères (II).

Par l'injection de sérum sanguin humain à de jeunes cobayes, on disposerait là d'une technique de titrage de l'hormone au cours des états pathologiques qui intéressent la préhypophyse. Cette méthode est peut-être susceptible de remplacer la technique fondée sur la base des injections d'urine. On aurait ainsi la possibilité d'apprécier les fluctuations quantitatives d'une hormone dans le milieu intérieur.

C) *L'élimination du principe par le rein*

M. ARON, en admettant l'existence, dans l'urine humaine, de la substance thyro-stimulante, pense également qu'elle s'élimine par le rein; mais d'autres auteurs ne sont pas de cet avis. H. KROGH et H. OKKELS (85) considèrent que le test d'ARON comme indicateur de l'action thyro-stimulante possible de l'urine des basedowiens, est incapable de fournir une conclusion affirmative. Les auteurs danois mesurent soigneusement le métabolisme basal et font l'examen de l'appareil de Golgi; ces recherches ont, selon eux, plus de valeur que le test d'ARON, car elles sont plus exactes. Dans le cas de

recherches faites chez les basedowiens, l'hormone thyroéo-stimulante peut être présente dans le courant sanguin; mais elle peut être éliminée ou arrêtée par le rein. Dans le cas où la barrière rénale est perméable, l'excrétion s'opère sans modification chimique aucune de la substance en question. Mais l'hormone peut subir, dans l'organisme vivant, des altérations plus ou moins profondes. Le contact de l'hormone (même avec l'urine) exerce probablement une action nocive sur les propriétés biologiques de cette substance.

KROGH et OKKELS ont cherché à isoler l'hormone thyroéo-stimulante préhypophysaire, par une technique spéciale, dans l'urine des basedowiens. L'hormone, en présence de substances protéiques, est précipitée par l'alcool à 70 % et se dissout dans l'alcool à 48 %. En partant de ce fait, KROGH et OKKELS ont traité des quantités considérables d'urine selon le procédé suivant: à l'urine fraîche de basedowiens, ils ajoutèrent du plasma de bœuf à 1 %, et de l'alcool à 96 % de façon que la concentration de l'ensemble soit de 70 %. Après centrifugation, le dépôt est dissous dans l'alcool à 48 % et centrifugé de nouveau. Le liquide clair est recueilli et évaporé dans le vide jusqu'à disparition de tout l'alcool et d'une partie de l'eau; la quantité globale d'urine par 24 heures est concentrée de cette manière. En partant de plusieurs litres, on n'obtient que quelques centimètres cubes renfermant la substance thyroéo-stimulante. L'extrait ainsi préparé est injecté sous la peau, à une dose unique, à un cobaye mâle adulte, dont le métabolisme basal, déterminé auparavant, était normal (103 cc.,

o² par m² et par minute). L'urine d'un même malade est recueillie pendant trois à cinq jours consécutifs et l'extrait de chaque jour injecté au même animal. La quantité globale d'extrait injecté par animal correspond à des quantités d'urine de 2.150 à 5.600 cc.

La série d'animaux en expérience comprend treize cobayes et un lapin qui recevaient l'extrait sous forme d'injections intraveineuses. A dix cobayes et au lapin on injecta des extraits d'urines de basedowiens; à un cobaye l'extrait de l'urine d'un sujet normal; à un autre cobaye, l'extrait de l'urine de ce même sujet normal, mais, avant le traitement par l'alcool, on avait ajouté à l'urine de l'extrait alcalin d'Evans. Il resta un cobaye auquel on fit des injections quotidiennes d'extrait de l'urine provenant de cinq cobayes ayant reçu, à leur tour, des injections péritonéales de fortes doses de l'extrait alcalin d'EVANS et dont le sang renfermait, par conséquent, une quantité élevée de l'hormone thyro-stimulante préhypophysaire.

Le métabolisme basal des animaux fut examiné avant et pendant la période d'injections; 24 heures après la dernière injection, les animaux furent sacrifiés et la glande thyroïde prélevée en vue de l'examen histologique. L'un des lobes était fixé pour l'examen histologique général, l'autre pour l'examen de l'appareil de Golgi.

Résultats des expériences: l'animal qui avait reçu de l'extrait d'urine normale auquel on avait ajouté de l'extrait alcalin d'Evans présenta une réaction positive avec des signes d'hyperactivité thyroïdienne très accusée: hypertrophie cellulaire, liquéfaction de la

colloïde, augmentation de l'appareil de Golgi. Le métabolisme basal augmenta de 40 %.

Lorsque la substance active est présente dans l'urine, elle existe également dans l'extrait, donc le contact avec l'urine n'exerce aucune action nocive sur l'hormone.

Cependant, l'animal qui avait reçu l'extrait de l'urine des cinq cobayes traités par l'extrait alcalin d'Evans, ne présentait aucune réaction au niveau du tissu thyroïdien; chez ces cinq cobayes, le sang a dû renfermer l'hormone, mais rien ne porte à croire que cette hormone se trouve dans l'urine. Ce cas indiquerait que l'hormone thyro-stimulante n'aurait pas été éliminée par le rein.

Chez les onze derniers animaux d'expérience, l'histologie de la thyroïde montra que la quantité de colloïde, le volume des cellules et les dimensions de l'appareil de Golgi présentaient des aspects normaux. Cependant, dans la plupart des cas, on nota une élévation du métabolisme basal (de 14 % en moyenne).

Dans ces expériences, on n'est pas parvenu à démontrer la présence d'une substance thyro-stimulante dans l'urine de basedowiens. On peut émettre plusieurs hypothèses:

1° Une telle substance ne circule pas dans l'organisme ou 2° se trouvant dans l'organisme, elle n'est pas présente dans l'urine sous forme active; ou encore 3° au cours de l'essai fait pour la concentrer, la substance subit une transformation (85).

La troisième hypothèse est en désaccord avec l'expérience faite avec l'urine à laquelle on ajouta l'extrait hypophysaire actif.

L'expérience, faite avec l'urine globale des cobayes traités par un extrait préhypophysaire actif, nous montre bien que la substance, même présente dans le sang, n'est pas éliminée sous forme active par le rein.

Les méthodes utilisées n'ont pu révéler, pour le moment, l'existence possible d'une substance excitatrice de la thyroïde, contenue dans l'urine de basedowiens.

Dans les observations des animaux en expérience, on ne trouve jamais de stimulation ni d'inhibition du tissu thyroïdien.

Les basedowiens n'éliminent pas par les reins de substance active sur la thyroïde en quantité suffisamment élevée pour que cette substance soit décelable dans des volumes d'urine atteignant 5.600 centimètres cubes au maximum.

M. ARON (19) a répondu aux critiques formulées par KROGH et OKKELS au sujet de la présence dans l'urine, et de l'élimination par le rein de l'hormone thyro-stimulante préhypophysaire. L'hypothèse suivante a été émise: l'hyperthyroïdisme de la maladie de Basedow aurait pour cause un excès de la sécrétion de la thyro-stimuline.

M. ARON reconnaît que le taux de thyro-stimuline est très abaissé dans la maladie de Basedow type (18), et que, inversement, dans le myxœdème congénital, il s'élève au-dessus de la normale. Il y aurait un balancement entre la sécrétion hypophysaire et la sécrétion thyroïdienne, quand le trouble de la sécrétion thyroïdienne est primitif.

Or, selon ARON, KROGH et OKKELS ont méconnu ces données, on s'explique que leurs tentatives pour déceler l'hormone thyro-stimulante dans l'urine soient restées négatives (19).

« Pour imprimer au métabolisme une variation notable, il faut des quantités très élevées d'hormone hypophysaire qu'on ne saurait donc trouver dans l'urine, en aucun cas. Donc l'étude du métabolisme basal, après injection d'urine, faite par KROGH et OKKELS, ne saurait être concluante : KROGH et OKKELS pensent que la thyroïde des jeunes cobayes est aussi active que celle des adultes, car le métabolisme basal est de 135 contre 103 chez les adultes ; ce n'est pas là une preuve, car la valeur du métabolisme de base ne dépend pas uniquement de la quantité d'hormone agissante, mais d'autres facteurs interviennent :

« l'état des tissus réactionnels, le sexe (19).

« Dans leurs expériences faites pour savoir si l'hormone thyro-stimulante est éliminée par le rein, KROGH et OKKELS emploient l'urine de basedowiens qui ne contient pas de thyro-stimuline ou en renferme des taux exceptionnellement faibles.

« De plus, ces auteurs appliquent un traitement chimique à l'urine, l'hormone reste-t-elle intacte après ce traitement ?

« La thyro-stimuline est très sensible aux variations physico-chimiques du milieu. En concentrant l'urine humaine normale par évaporation dans le vide, à froid, tout activité thyro-stimulante a disparu.

« A la supposition de KROGH et OKKELS que la thyro-stimuline n'est pas éliminée par le rein, s'oppose l'observation que cette hormone existe en concentration particulièrement élevée dans l'urine comme dans le sang du rat surtout adulte.

« Donc les conclusions de KROGH et OKKELS dépassent les constatations qui en font la base. Il y a lieu de penser que la thyro-stimuline est éliminée par le rein, mais que chez les basedowiens elle l'est en quantité nulle ou inférieure à la normale » (19).

Quant au test microscopique de la « vacuolisation fine de la colloïde », jugé inutilisable par KROGH et OKKELS, ARON le considère comme caractéristique en tenant compte également d'indices tels que l'épaississement de l'épithélium, la déformation et le collapsus des vésicules, la fluidification de la colloïde (19).

III. — MÉCANISME DE L'ACTION DU PRINCIPE DE LA PRÉHYPOPHYSE

On peut se demander par quel mécanisme les extraits préhypophysaires provoquent la stimulation de la glande thyroïde.

Deux éventualités se présentent: les extraits agissent directement par voie humorale, ou bien ils exercent leur influence par l'intermédiaire du système nerveux.

La question fut tranchée par les expériences de MARINE. Dans un article intitulé *The effect of the thyreotropic hormone on auto and hétérotransplants of the thyroïd and its bearing on the question of*

secretory nerves, MARINE remarque que l'extrait hypophysaire déterminait une hyperplasie du tissu thyroïdien greffé, aussi intense que celle de la thyroïde *in situ*. L'expérience montre qu'il s'agit d'une action humorale, mais cela n'infirme nullement l'hypothèse d'une action concomittante sur les centres nerveux.

IV. — LES RAPPORTS ENTRE L'HORMONE PRÉHYPOPHYSIAIRE STIMULANT LA THYROÏDE ET LES AUTRES HORMONES DE LA PRÉHYPOPHYSE: LE PRINCIPE ACTIF SUR LA SPHÈRE GÉNITALE ET LE PRINCIPE EXCITATEUR DE LA CROISSANCE.

Grâce aux travaux d'EVANS et LONG, on sait que l'injection d'extrait préhypophysaire à des souris ou des rates provoque une stimulation ovarienne marquée, notamment la maturation de nombreux follicules. On obtient un résultat identique chez le lapin.

Notre maître, M. le Professeur R. COLLIN (30) dans le paragraphe intitulé « Le système hypophyso-ovarien », rappelle que « les propriétés sexuelles de l'hypophyse antérieure ont été mises en évidence par les travaux devenus classiques de P.E. SMITH (1926-1927) et de ZONDEK et ASCHEIM (1927).

« On trouvera une mise au point détaillée des résultats obtenus au cours des expériences d'implantation de lobe antérieur d'hypophyse dans un travail de L. BROUHA (*La fonction sexuelle de l'hypophyse*, Liège 1930).

« Indiquons en quelques mots les faits principaux :

1° *Animaux impubères.* — Les implantations de fragments de préhypophyse (lobe chromophile) à des animaux impubères, provoquent la congestion intense des ovaires, la maturation de nombreux follicules, l'apparition de follicules kystiques et hémorragiques, la génèse de nombreux corps jaunes au sein desquels les ovocytes demeurent souvent emprisonnés. Chez le rat et la souris, le tractus génital répond aux transformations de la gonade par des structures caractéristiques : ouverture de la vulve, modification de l'épithélium vaginal, congestion et hyperplasie des cornes utérines.

Chez les jeunes lapines, l'ovaire réagit comme ci-dessus, mais avec réaction inconstante du tractus vaginal.

2° *Animaux adultes.* — « Les implantations et les injections répétées d'extraits préhypophysaires agissent sur les ovaires qui se congestionnent, augmentent de volume, se remplissent de follicules kystiques et de corps jaunes avec ovocytes souvent inclus. D'autre fois, les œufs sont pondus en nombre anormal : jusqu'à 30 et 40 dans une seule trompe de rate d'après SMITH et ENGLE ». M. R. COLLIN constate que « le lobe antérieur de l'hypophyse est le moteur de l'ovaire ».

D'autre part, nous savons, grâce aux études biologiques et histophysiologiques précédentes, que le lobe antérieur de l'hypophyse est la source d'une hormone excitant le fonctionnement thyroïdien. Après l'analyse de ces diverses propriétés de la préhypophyse, il

est logique de tenter leur confrontation et de chercher à savoir si les deux hormones répondent à un même principe ou à deux principes distincts.

Les extraits aqueux de préhypophyse détiennent simultanément les conditions responsables de la réaction de la thyroïde et de celle de l'ovaire. L'administration à une jeune lapine de 1.500 grammes environ d'une faible quantité d'un extrait répondant à 15, 20 cc. de préhypophyse fraîche, suffit à déclencher au bout de 24 à 48 heures, une vive hyperactivité thyroïdienne et à déterminer au niveau de l'ovaire, des hémorragies folliculaires et, après un délai un peu plus long, l'apparition de corps jaunes.

Max ARON (17), a effectué des essais de séparation de l'hormone excito-sécrétrice de la thyroïde en partant des extraits frais ou de la glande desséchée; il utilisa les modes de préparation les plus divers. Le chauffage des extraits aqueux jusqu'à 80° environ entraîne la précipitation d'une importante fraction de protéines et laisse, après filtration, un liquide limpide; ce liquide garde sur la thyroïde une influence sensiblement diminuée par rapport à celle d'une dose égale de la solution initiale. L'action sur l'ovaire persiste aussi, affaiblie dans la même proportion. On pourrait présumer que l'on se trouve en présence d'une seule et même substance, si des faits d'ordre physiologique ne permettaient d'observer l'effet sur la thyroïde à l'exclusion de l'effet sur l'ovaire et inversement, et de les rapporter ainsi à deux principes distincts.

D'après M. ARON (13):

« La réaction indépendante de la thyroïde est facile à susciter, chez la lapine, par l'administration parentérale de sérum sanguin ou d'urine de rat. Chez cette espèce, on sait que l'hormone préhypophysaire thyro-stimulante abonde particulièrement dans le milieu intérieur. L'ingestion à une lapine de 30 à 40 cc. de sérum sanguin frais de rat (représentant le sang total de 8 à 12 animaux), produit une réaction thyroïdienne intense, tandis que l'ovaire demeure inchangé ».

D'un autre côté, l'urine de femme enceinte, renfermant d'énormes quantités du principe stimulant de l'ovaire, n'a pas, sur la thyroïde, un effet plus marqué que celui de l'urine normale (7).

KLEIN a prouvé (en 1929) que les extraits de placenta humain, ayant la propriété de stimuler l'ovaire, n'exercent pas la moindre influence sur la thyroïde. Ceci implique que le principe ovario-stimulant de l'urine de grossesse ou du placenta est de même nature que celui des extraits de préhypophyse, ce qui est vraisemblable, sinon certain (13).

JANSEN et LÆSER (78) ont, de leur côté, cherché à discerner si l'action de l'anthypophyse sur la thyroïde est une action directe, ou si elle est liée à la présence des glandes génitales. A de jeunes cobayes castrés, ils injectèrent 15 jours après l'ablation des ovaires une substance sèche, active, par voie péritonéale, en l'espace de 3 à 5 jours. Un animal de contrôle, castré lui aussi, n'a pas été traité.

Pendant que les thyroïdes des trois cobaye traités montraient l'action hypophysaire connue, la glande de

l'animal test présentait une image complètement normale.

Une autre preuve en faveur de l'action de l'anthypophyse sur la thyroïde provoquée par une hormone spéciale, est fournie par les expériences suivantes: on sait que l'hormone sexuelle de l'hypophyse se trouve non seulement dans le lobe antérieur, mais également dans les urines gravidiques. La substance thyroïdienne de l'hypophyse n'éprouve aucune augmentation dans les urines de femmes gestantes, au contraire, l'hormone sexuelle de l'hypophyse y est très augmentée.

L'extrait placentaire n'a aucune action sur la thyroïde, de même que les substances extraites d'urines gravidiques.

JANSSEN et LOESER ont injecté à des cobayes d'un poids moyen de 200 grammes, jusqu'à 2.000 U.R. de prolan A et B (78). Ils avaient auparavant fait l'analyse quantitative de produits, dont l'action sexuelle spécifique est connue. Dans aucun cas, les coupes histologiques de la thyroïde, colorées par l'hématoxyline-éosine, ne montraient de modifications. Les épithéliums des acini étaient d'égale hauteur et aplatis; les différents follicules étaient complètement remplis de colloïde.

D'après les auteurs allemands, ces résultats négatifs prouvent indubitablement que, un ovaire, même en hyperfonctionnement, n'arrive pas à provoquer les modifications spécifiques de la thyroïde dues à la substance thyroïdienne de la préhypophyse, uniquement (78).

Nous constatons une fois de plus, que l'action excito-thyroïdienne du lobe antérieur de l'hypophyse est une action directe et indépendante de l'action sexuelle.

Dans les diverses conditions expérimentales envisagées, une dissociation s'est manifestée entre l'effet de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde et celui du principe stimulant de l'ovaire. Les extraits hypophysaires, employés habituellement, renferment côte-à-côte les deux substances, mais leur parenté clinique rend difficile leur séparation *in vitro*. Pour cette même raison, la destruction de l'une d'elles ne peut se faire sans dommage pour l'autre (13).

EVANS impute à un principe autonome la substance préhypophysaire active sur la croissance.

Or, le mécanisme du retentissement sur la croissance d'une substance quelconque, réclame le contrôle d'attestations expérimentales précises et étendues, exigeant de nombreuses recherches.

Les résultats d'EVANS et de ses collaborateurs semblent être décisifs, la substance préhypophysaire stimulant la croissance, est différente de l'hormone excitatrice de la thyroïde; selon les recherches d'EVANS, elle se distinguerait également de l'hormone ovario-stimulante.

V. — RAPPORTS DE L'HORMONE PRÉHYPOPHYSIAIRE
THYRÉO-STIMULANTE AVEC CERTAINES HORMONES
DE DIVERSES GLANDES ENDOCRINES

*A) Equilibre entre l'hormone préhypophysaire et
l'hormone thyroïdienne dans le milieu intérieur*

En 1928, COURRIER a observé que l'ingestion à des mammifères d'une grande quantité de thyroïde fraîche entraîne à la longue une atrophie de leur propre thyroïde, dont les vésicules acquièrent un épithélium tout à fait aplati (37). M. P. FLORENTIN (52) a observé la mise au repos de la glande thyroïde des cobayes auxquels il avait injecté de la thyroxine. Max ARON (14) a pensé que l'administration combinée d'extrait hypophysaire et de thyroxine par voie sous-cutanée, pourrait aboutir à un équilibre entre les effets antagonistes des deux substances injectées aux animaux.

Chez des cobayes de 150 à 200 grammes, on pratique, à un jour d'intervalle, six injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, contenant chacun 3 centigrammes de préhypophyse fraîche. Après une semaine on observe une hypertrophie de la thyroïde qui peut atteindre plus du double de son poids initial; on remarque également les intenses manifestations d'excrétion de la colloïde analysées dans l'étude histologique.

Si chaque injection d'extrait préhypophysaire est suivie de celle de un milligramme de thyroxine synthétique, la thyroïde ne réagit pas ou ne présente

qu'une faible augmentation de poids et des signes discrets d'hyperfonctionnement.

HOUSSAY, A. BIASOTTI et MAGDALENA, de Buenos-Ayres, ont confirmé l'antagonisme existant entre l'action de la thyroïde et l'action de l'anthypophyse thyroéo-stimulante (71). Ils disposèrent de trois lots de chiens soumis pendant six jours respectivement : soit aux injections d'extrait hypophysaire, soit à l'injection de 3 grammes de poudre de préhypophyse, soit à la fois, à l'extrait hypophysaire et à la thyroïde combinés.

L'ingestion de thyroïde seule produisit le repos fonctionnel avec une légère diminution du poids, augmentation du diamètre des acini (106-126 μ), légère diminution de hauteur de l'épithélium (71).

Chez les chiens traités par la thyroïde, l'injection d'hypophyse fut, dans la plupart des cas, inopérante. Dans certains cas, la réaction thyroïdienne fut faible, elle fut rarement intense. Cette étude nous prouve bien que l'ingestion de thyroïde pratiquée simultanément avec l'injection d'extrait préhypophysaire peut entraver ou empêcher la réaction de la glande thyroïde (71).

Si élevées que soient les quantités d'hypophyse employées dans de nombreux essais, on arrive à diminuer sensiblement leur effet sur la thyroïde par l'injection simultanée de thyroxine (10). Pour respecter la proportion nécessaire à la neutralisation des deux influences l'une par l'autre, il faudrait, pour des quantités croissantes d'hypophyse, utiliser des doses de thyroxine incompatibles avec la survie des animaux (10). Un milligramme de thyroxine inhibe l'ac-

tion, sur la thyroïde, de 3 cgr environ d'extrait aqueux d'hypophyse fraîche. Etant donnée l'inconstance de ces extraits hypophysaires, ces chiffres ne sauraient comporter une signification absolue. Ils représentent une moyenne. Il importe avant tout de savoir que la thyroxine est capable de suspendre les modifications que le lobe antérieur de l'hypophyse imprime au fonctionnement thyroïdien. C'est là un puissant argument en faveur de la stimulation fonctionnelle exercée par la préhypophyse sur la thyroïde (10). Les faits histologiques l'attestent également.

Cette stimulation fonctionnelle n'est autre que l'accentuation de l'activité normale de la glande. La réaction thyroïdienne provoquée chez un jeune cobaye par l'injection de sérum sanguin, d'urine d'homme ou de mammifère (due à l'hormone préhypophysaire renfermée dans ces liquides), n'exprime pas le taux global de cette hormone.

Selon l'hypothèse d'ARON, la réaction thyroïdienne représenterait l'excès d'hormone préhypophysaire non neutralisé par l'hormone thyroïdienne.

Si cette hypothèse est justifiée, l'effet de l'hormone préhypophysaire ne dépendra pas de la valeur absolue de sa concentration, mais de sa valeur « relative » par rapport à la quantité d'hormone thyroïdienne qui l'équilibre (14).

ARON a cherché à justifier son hypothèse (14). Dans ce but, il fit plusieurs expériences; la première consiste à évaluer le taux d'hormone préhypophysaire active, dans l'urine d'un rat, suivant la technique habituelle. Cette technique consiste à étudier la réaction

thyroïdienne déclenchée, chez le jeune cobaye; par trois injections de 5 cent. cubes de l'urine en question. Or, nous savons déjà que l'urine du rat est toujours riche en hormone préhypophysaire. Le rat pris pour objet d'étude reçoit trois injections de 1 milligramme de thyroxine Roche; son urine est injectée à un autre cobaye dans des conditions identiques aux précédentes. La réaction thyroïdienne observée dans ce cas est faible ou nulle, en même temps, la thyroïde du rat thyroxiné offre des signes évidents de mise au repos sécrétoire (14).

La contre épreuve a été réalisée par l'injection au jeune cobaye d'urine ou de sérum sanguin de lapins ou de chiens éthyroïdés. On provoque une stimulation thyroïdienne beaucoup plus marquée que celle suscitée par la même quantité d'urine ou de sérum sanguin de chien ou de lapin normal du même âge. Tout paraît se passer comme si la proportion d'hormone préhypophysaire décelable dans le milieu intérieur s'abaissait après administration de thyroxine et s'élevait notablement à la suite de l'ablation de la glande thyroïde (14).

L'activité de la thyroïde peut être commandée expérimentalement et fixée à un certain régime par l'administration combinée d'extrait hypophysaire, qui l'excite, et de thyroxine, qui l'inhibe. On est en droit de supposer que, dans les conditions physiologiques, cette activité peut-être également la résultante de l'antagonisme entre un facteur humoral de sécrétion, et l'accumulation, dans le milieu intérieur, de l'hormone thyroïdienne sécrétée. Nous verrons plus loin, dans

l'étude clinique, que la valeur de la réaction de dosage de hormone préhypophysaire dans les cas pathologiques (hyperthyroïdie) est très contestée, la présence de la thyroxine dans l'urine des basedowiens inhibe l'action de l'hormone préhypophysaire et fausse l'évaluation précise du taux de cette hormone.

B) *Equilibre entre l'hormone préhypophysaire et l'hormone génitale dans le milieu intérieur*

L'équilibre opposant l'hormone préhypophysaire à l'hormone thyroïdienne n'est pas le seul où la première hormone est en cause.

Dernièrement J. BENOIT (15 et 16), a montré qu'un équilibre analogue lie l'hormone préhypophysaire et la folliculine.

En effet, la folliculine, administrée comme dans le cas précédent, en même temps que l'extrait hypophysaire, inhibe l'influence stimulante de cet extrait sur la thyroïde; inversement, la castration, chez le mâle comme chez la femelle, entraîne, après peu de jours, une élévation du taux de l'hormone thyro-stimulante du milieu intérieur par rapport à la normale (15, 16).

Les hormones thyroïdienne et génitale exercent donc, sur la thyroïde même, un effet inhibiteur, antagoniste de celui de l'hormone préhypophysaire. Le taux actif de l'hormone préhypophysaire paraît être la résultante de l'équilibre institué entre elle et les hormones thyroïdienne et génitale (17).

L'antagonisme de : l'hormone préhypophysaire d'une part, des hormones thyroïdienne et génitale, d'autre part, change l'interprétation des indications

tirées du titrage de la thyro-stimuline dans les cas pathologiques. Les modifications fonctionnelles de la thyroïde ou des glandes génitales, secondaires à un trouble préhypophysaire primitif, doivent s'exprimer par des variations de même sens : du taux de l'hormone préhypophysaire thyro-stimulante et des signes d'activité thyroïdienne ou génitale (17).

Inversement, une modification primitive du fonctionnement thyroïdien ou génital (indépendante de la préhypophyse) doit avoir pour expression un bilan des hormones inversé. Ce bilan se traduira par exemple par l'insuffisance thyroïdienne ou génitale accompagnée d'une diminution de l'hormone préhypophysaire thyro-stimulante (17).

Les études cliniques rapportées plus loin viendront à l'appui de ces notions théoriques.

Les troubles endocriniens sont parfois difficiles à interpréter ; pour les analyser convenablement, il est nécessaire d'établir le bilan endocrinien, d'étudier l'équilibre, le balancement harmonique.

Dans ce balancement harmonique, les signes fonctionnels des différentes glandes endocrines sont envisagés au point de vue de leurs influences réciproques.

Le titrage de l'hormone thyro-stimulante préhypophysaire sera une méthode d'investigation utile ; elle servira à apprécier l'activité de la préhypophyse (17).

Nous pouvons conclure que ces phénomènes complexes de balancements harmoniques sont appelés à avoir plus tard une grosse importance pratique, car ils sont de nature à orienter les recherches physiologiques et cliniques vers des découvertes précieuses.

VI. — ORIGINE ET MODE D'EXCRÉTION
DE L'HORMONE PRÉHYPOPHYSAIRE

L'activité thyroïdienne est stimulée par les injections de lobe antérieur d'hypophyse. Le lobe postérieur de la glande pituitaire ne possède pas cette propriété spécifique. Nous savons que le lobe glandulaire de l'hypophyse se compose de cellules principales chromophobes, de cellules à grains acidophiles et de cellules à grains basophiles. On est encore peu fixé sur la part respective de ces divers éléments à l'élaboration des hormones (17).

Nous intercalons ici un problème de pure histophysiologie, dont l'intérêt très réel doit cependant passer au second plan dans notre étude biologique.

Deux théories s'affrontent: 1° la théorie de M. le Professeur R. COLLIN, pour lequel une même cellule offre successivement les aspects indiqués précédemment; ces aspects seraient les témoins d'une activité glandulaire cyclique, supportée par un élément unique.

2° La théorie de STEWART. Pour cet auteur, les cellules éosinophiles et les cellules basophiles ont une souche et une spécialisation distinctes.

En 1929, M. ARON (4) a montré que les cellules éosinophiles apparaissent les premières pendant le développement cellulaire, et leur différenciation affecte une concomitance avec les premières manifestations du fonctionnement excréteur de la thyroïde.

D'autre part, ces éléments paraissent proliférer exclusivement pour constituer les éléments des adénomes responsables de l'acromégalie.

Il y a là des indications favorables à l'idée que les cellules éosinophiles sécrètent l'hormone thyro-stimulante et l'hormone de croissance (si la seconde hormone ne s'identifie pas à la première).

Toutefois Ph. et J. SMITH (135), ne sont pas de cet avis. Ces auteurs anglais ont tiré parti du fait que, dans l'hypophyse de bœuf, les cellules éosinophiles prédominent à la périphérie de l'organe, alors que les cellules basophiles sont au centre. Ils ont préparé des extraits distincts provenant de l'une et l'autre zone.

Ils ont alors émis l'opinion que les cellules éosinophiles sont bien à l'origine du principe qui influence, chez les batraciens, le développement thyroïdien et la métamorphose des têtards. D'après P. et J. SMITH, les cellules basophiles produisent le principe de croissance. La source de l'hormone active sur la sphère génitale reste incertaine.

Les expériences des SMITH soulevèrent beaucoup d'objections. M. ARON, s'appuyant sur l'étude histogénétique de la préhypophyse verrait, dans les cellules basophiles, l'origine de l'hormone gonado-stimulante. Cette hypothèse demande une vérification (17).

Le *mode d'excrétion* de l'hormone préhypophysaire thyro-stimulante est une « hémocrinie ». L'excrétion se produit par la voie des capillaires sanguins de la glande. Il n'est pas impossible qu'une petite quantité de l'hormone préhypophysaire passe directement dans le liquide céphalo-rachidien. Nous savons déjà que VAN CAULAERT, STAHL et M. ARON ont décelé dans ce milieu l'hormone thyro-stimulante. Mais on l'y trouve à des taux inconstants qui attestent le carac-

tère contingent de cette élimination. L'excrétion de l'hormone en cause est peut-être assurée par l'intermédiaire des lymphatiques; ou bien elle est due à une faible participation de certains éléments du lobe intermédiaire, à la sécrétion en cause.

VII. — ETUDE DE LA « THYRÉO-STIMULINE »

L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse qui active le fonctionnement thyroïdien, a été appelée par M. ARON « *thyréo-stimuline* », selon une très heureuse terminologie.

a) *Préparation de la thyréo-stimuline*

Certains auteurs ont voulu obtenir la thyréo-stimuline à l'état pur. Dans ce but, ils ont cherché à purifier les extraits hypophysaires bruts.

Actuellement l'isolement de la thyréo-stimuline à l'état cristallisé, n'est pas encore réalisé, mais il est proche de l'être, car les biologistes ont fait de grands progrès dans leurs recherches (122).

Les premiers, CREW et WIESNER (dans le *British Med. Journal* de 1930), expliquent qu'ils ont obtenu un extrait relativement pur, en traitant la poudre d'hypophyse par l'acide acétique dilué à chaud.

Les extraits d'hypophyse les plus purs ont été obtenus en Allemagne par LOESER et au Canada par COLLIP.

COLLIP a obtenu la thyréo-stimuline presque pure; partant de la préparation de l'hormone hypophysaire de croissance, il a desséché la poudre de lobe antérieur

et l'a traitée par 10 volumes de soude à 1 % ; le filtrat est ensuite mis en présence d'acide acétique dans le but de le déprotéiniser jusqu'à un certain degré (correspondant à un pH égal à 6,5).

Il y a d'abord précipitation de la « prolactin », l'hormone de la lactation, qui se dépose au point iso-électrique. Pour précipiter l'hormone préhypophysaire de la croissance, on ajoute du phosphate tricalcique. Pour achever la purification, on emploie des précipitations salines, l'alcool et l'acétone pour compléter les fractionnements. On obtient finalement un extrait fortement thyroïdope. Cet extrait est indemne d'autres hormones hypophysaires, il contient seulement une trace de gonado-stimuline (l'hormone préhypophysaire excitant les glandes sexuelles).

L'extrait de COLLIP renferme une unité cobaye par tiers de milligramme de substance solide (100).

LOESER prépare la thyro-stimuline par une autre méthode ; il utilise les solvants amino-acides, la pyridine, la diéthylamine, l'hydroxyde d'ammonium pour extraire la poudre hypophysaire. Ces solvants épuisent l'action thyro-stimulante de l'hypophyse.

Pendant 10 heures, sous l'agitation électrique, on laisse la poudre dans 10 volumes d'une solution à 1,25 % d'hydroxyde d'ammonium ; on filtre, on ajoute de l'acide trichloracétique à 20 %, jusqu'à ce que toute sédimentation disparaisse.

On centrifuge pour débarrasser la solution de toute trace de solides. On agite la solution mélangée à 10 volumes d'acétone pour dissoudre la thyro-stimuline. Après dessiccation par le pentoxyde de sodium, on

obtient une poudre blanche qui renferme la thyro-stimuline à peu près pure, à raison de une unité-cobaye par milligramme environ.

E. GUYÉNOT, M^{lle} K. PONSE et E. DOTTRENS (58), au cours de leurs expériences, montrent que les deux substances provenant de l'hypophyse antérieure : l'une crinogène (provoque la lutéinisation), l'autre thyro-stimulante, passent toujours ensemble dans les divers extraits, dans les précipités obtenus par l'alcool, le sulfate d'ammonium, et sont détruites simultanément par le chauffage à 80°.

Cependant il s'agit de deux substances différentes ; on peut détruire l'une en conservant l'autre. L'extrait alcoolo-éthéro-acétonique, soumis pendant 46 heures à la température de 40°, présente un léger affaiblissement de la propriété crinogène, en conservant une action thyro-stimulante intense.

Le même extrait, soumis à une hydrolyse acide (HCl à 5 p. 1.000) à 40° pendant 46 heures, présente un affaiblissement marqué de la propriété crinogène, une diminution légère de l'effet thyro-stimulant. Le même extrait, digéré par la pepsine en milieu acide (HCl à 5 p. 1.000) à 40° pendant 46 heures, ne possède plus aucune trace de l'activité crinogène, tandis que l'effet thyro-stimulant persiste, affaibli.

b) *Propriétés physiques et chimiques.*

Action de la thyro-stimuline

Ce principe est renfermé dans les extraits frais ou dans les préparations purifiées de préhypophyse. Il est vraisemblablement de nature polypeptidique, car il n'est pas ultra filtrable.

La thyro-stimuline est soluble dans l'eau et précipitée par les solvants des lipides.

Elle est sensible à la chaleur, mais toutefois un peu moins que la plupart des autres hormones hypophysaires, car une ébullition d'une minute la détruit (122).

La thyro-stimuline est relativement résistante aux acides et aux bases faibles. Elle est rapidement altérée par les ferments; pour cette raison elle est à peu près inactive par voie digestive, comme le sont presque toutes les hormones de l'hypophyse; son administration par voie parentérale à des mammifères provoque une stimulation de la thyroïde dont le degré est proportionnel à la quantité de substance injectée et qui se caractérise par une hypertrophie et une élévation du poids de la glande sous l'effet des doses très fortes, par une hyperexcrétion de la colloïde, attestée par sa fluidification, sa vacuolisation, et en dernière analyse, son rejet total hors des vésicules en même temps que l'augmentation de volume des cellules thyroïdiennes.

Ces transformations morphologiques, antérieurement étudiées, traduisent bien une excitation fonctionnelle de la glande thyroïde.

Dans l'étude physiologique qui va suivre, nous exposerons de nouveaux arguments en faveur de l'excitation fonctionnelle thyroïdienne provoquée par la thyro-stimuline. Ces arguments comportent notamment la diminution de la teneur en iode de la glande thyroïde, l'augmentation de l'iodémie, l'élévation du métabolisme basal, etc.

c) DOSAGE DE LA THYRÉO-STIMULINE
DANS LES HUMEURS

MM. ARON, VAN'CAULAERT et STAHL ont mis au point une méthode de titrage de la thyro-stimuline dans le sang et dans l'urine (12). Cette méthode n'apporte de renseignements que dans les limites d'une approximation assez étendue comme la plupart des méthodes qui utilisent une réaction biologique. On ne peut utiliser cette méthode qu'avec beaucoup de circonspection et d'objectivité. Elle comporte en outre des inconvénients d'ordre pratique, elle exige un élevage de cobayes assez important pour fournir continuellement un contingent d'animaux jeunes.

Cependant, elle peut être utile dans les observations cliniques et surtout dans les recherches physiologiques, car elle permet d'apprécier utilement les écarts importants dans la teneur du milieu intérieur en thyro-stimuline.

Cette méthode de dosage repose sur une double particularité: de jeunes cobayes de 150 à 200 grammes, âgés de 3 à 4 semaines, ayant cessé de téter, ont une thyroïde qui présente des signes d'activité excrétrice minime ou nulle, avec des vésicules à épithélium étroit, à colloïde dense, fortement colorable, dépourvue de vacuoles; d'autre part, cette thyroïde se montre sensible à des taux très faibles de thyro-stimuline. Ces taux sont de l'ordre de ceux que renferme un volume peu considérable d'urine ou de sérum sanguin humain.

DEL CASTILLO et MAGDALENA ont trouvé, chez de jeunes cobayes, une activité thyroïdienne relativement accusée à l'état normal. On ne peut expliquer cette particularité que par la différence de climat et d'alimentation.

La technique à suivre pour la recherche et l'évaluation quantitative de la thyro-stimuline préhypophysaire, dans le sérum sanguin ou dans l'urine, est la suivante (17):

Pendant 3 jours de suite, à un jeune cobaye de 220 grammes, on fait une injection journalière de 5 centimètres cubes d'urine fraîchement émise, ou d'urine conservée à la glacière (après addition de quelques cristaux de thymol); d'autres fois, on injecte 5 centimètres cubes de sérum sanguin.

Le quatrième jour on pratique l'autopsie du cobaye. On prélève les glandes thyroïdiennes de manière que les deux lobes soient réunis par une très mince bandelette transversale; après avoir débarrassé ces glandes de leur gangue conjonctive, on les pèse. Après les traitements d'usage, on procède à l'examen histologique. Les coupes doivent intéresser chaque lobe selon un plan passant par son axe longitudinal. La coloration la plus appropriée est l'hémalun-érythro-sine. L'urine humaine normale provoque une discrète réaction d'hyperactivité de la glande; parfois on note déjà une légère augmentation de poids: 30 à 35 milligrammes au lieu de 20 à 25. On reconnaît quelques signes morphologiques d'hyperactivité thyroïdienne: au centre de chaque lobe, les vésicules présentent un

épithélium épaissi, et la colloïde se vacuolise finement à la périphérie.

Administré aux mêmes doses, le sérum provoque une réaction sensiblement plus intense. On obtient également une réaction positive avec le liquide céphalo-rachidien.

Chez l'animal, en diverses modalités physiologiques ou expérimentales, il apparaît que la quantité de thyro-stimuline, contenue dans le milieu intérieur et décelée grâce à cette technique, offre des variations assez étendues pour être évaluées avec une approximation satisfaisante, sur la base des différences d'intensité de la réaction thyroïdienne.

Dans les conditions pathologiques, chez l'homme, les expérimentateurs ont noté des écarts assez importants dans la quantité de thyro-stimuline évaluée.

Cette réaction d'ARON ne peut malheureusement pas s'appliquer à la clinique pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie. En effet, nous savons déjà que la présence de thyroxine, dans l'urine des malades, empêche l'évaluation précise de la quantité de thyro-stimuline renfermée dans les urines. L'absence de thyro-stimuline dans les urines d'un malade ne permet donc pas d'informer la suractivité hypophysaire dans un cas d'hyperthyroïdie donné.

CHAPITRE III

ARGUMENTS PHYSIOLOGIQUES

La série de ces arguments nous montre que les injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, répétées pendant plusieurs jours, créent un état d'hyperthyroïdie chronique caractérisé par :

I. — *Elévation du métabolisme basal*

L'hypophyse gouverne le développement et le maintien anatomique de la thyroïde. L'extrait antéhypophysaire stimule fortement la thyroïde du chien (HOUSSAY, MAZZOCCO, BIASOTTI, MAGDALENA en 1932).

ARGENTINA ARTUNDO a étudié l'action de l'implantation sous-cutanée de 3 lobes antérieurs d'hypophyse de crapaud sur les échanges respiratoires de « *Bufo arenarum* ».

Mais, malgré de grandes précautions : silence, obscurité, constance thermique à 18-20°, il est impossible d'obtenir des valeurs constantes car les mouvements, les plus faibles même, ont une grande influence.

L'implantation anté-hypophysaire hyperplasia la thyroïde des animaux en expérience, mais les batra-

ciens sont peu sensibles à la stimulation du métabolisme sous l'effet de la thyroïde. ARGENTINA ARTUNDO n'a pas obtenu de modifications significatives chez les mâles (normaux ou éthyroïdés), ni chez les femelles à ovaire vide; chez plusieurs femelles pleines d'œufs, une augmentation nette fut observée, probablement due aux mouvements musculaires qui précèdent et accompagnent l'ovulation.

A. ARTUNDO a étudié l'effet de l'extrait alcalin d'EVANS et SIMPSON sur le métabolisme basal du chien. L'extrait employé équivalait à environ 0 gr. 3 du lobe antérieur frais d'hypophyse bovine par centimètre cube. Les chiens furent dressés à garder l'immobilité sans anesthésie ni contention. On obtint des chiffres normaux et constants du métabolisme, du pouls et du nombre des mouvements respiratoires. Puis les chiens furent soumis à des injections d'extrait anté-hypophysaire à raison de 10 cc. par jour pendant 5 à 7 jours; un autre chien reçut les mêmes injections pendant 14 jours; à deux autres on injecta beaucoup plus d'extrait: 7 cc. par kg. et par jour (21).

Les données essentielles des expériences figurent dans le tableau ci-contre (21).

L'augmentation du métabolisme basal fut très notable, sauf chez le chien n° 3, très peu sensible. Cette élévation fut nette après 3 à 4 jours, elle augmenta encore pendant quelques jours, puis se stabilisa.

Après l'interruption des injections d'extrait d'hypophyse, on observa une chute rapide du métabolisme basal pendant les 2 ou 3 premiers jours, ensuite

Chiens Nos	Poids en kilog.	Calories basales par m2 par jour	Calories après adjonction d'extrait	Augmentation absolue par m2	Augmen- tation %	Pouls (minute)		Jours d'injection Doses
						Avant l'extrait	Après l'extrait	
I	8,4	724	1.190	466	61	70	92	10 cc. 6 jours
II	9,2	768	1.362	594	77	70	105	10 cc. 6 jours
		873	1.682	809	92	75	128	65 cc. 6 jours
		717	1.257	510	71	—	127	10 cc. 6 jours
		957	1.778	821	85	72	128	65 cc. 6 jours
III	9	876	1.056	180	20	78	85	10 cc. 6 jours
		751	982	231	30	72	86	63 cc. 6 jours
		952	1.465	513	54	78	135	63 cc. 6 jours
B	9,8	828	1.888	828	128	68	104	20 cc. 8 jours
		844	1.709	865	102	76	110	10 cc. 10 jours
C	5,4	616	1.344	628	101	62	100	10 cc. 14 jours
D	9	722	1.300	578	80	72	125	10 cc. 7 jours

le métabolisme diminua plus lentement. Le retour à la normale se fit en une ou deux semaines. Les doses plus élevées d'extrait hypophysaire (2 à 7 cc. par kg.), produisirent l'effet maximum d'augmentation du métabolisme basal (21).

Les expérimentateurs notèrent l'accélération du pouls (100, parfois 128 pulsations à la minute). Chez les chiens 2, C, D, la température rectale augmenta de 0°6 à 1°2; chez le chien B, l'élévation alla de 1°7 à 1°8; cependant chez les chiens 1 et 3 on ne nota aucune augmentation de température.

Dans l'espace d'une minute, la ventilation s'accrut considérablement (dans la proportion du double au triple). En raison de l'hyperventilation, le pourcentage d'anhydride carbonique diminua dans l'air expiré (21).

Tous ces résultats expérimentaux s'expliquent par l'hyperfonctionnement thyroïdien produit par les injections d'extrait antéhypophysaire; chez les animaux privés de thyroïde, on n'observa aucun de ces résultats.

Les symptômes provoqués expérimentalement chez les chiens: accélération du nombre des pulsations et des mouvements respiratoires, augmentation de la ventilation respiratoire, légère élévation thermique, sont dus essentiellement à l'hyperthyroïdisme provoqué par les injections d'extrait anté-hypophysaire.

MÉCANISME DE L'AUGMENTATION DU MÉTABOLISME
DE BASE SOUS L'INFLUENCE
DE L'HORMONE PRÉHYPOPHYSAIRE

F. ZAJIC, de l'Université de Brno, s'est demandé si l'hormone de l'anthypophyse agissait sur le métabolisme basal directement ou indirectement par l'intermédiaire de la glande thyroïde (148).

ZAJIC et ses élèves évaluèrent le métabolisme:

- 1° de chiens normaux;
- 2° d'un chien dont le métabolisme a été élevé artificiellement;
- 3° d'un chien thyroïdectomisé dont le métabolisme de base a été artificiellement maintenu à la normale.

Après avoir déterminé ces valeurs, ZAJIC et ses collaborateurs injectèrent de l'hormone thyro-stimulante à des chiens (Préglandol, préparation HOFFMANN LA ROCHE).

Le chien n° 1 reçut, pendant 6 jours, 6 fois 800 unités de préparation d'hypophyse: on observa une brusque augmentation du métabolisme à + 24 % maximum, température 37°8, quotient respiratoire = 0,75, pouls = 84 par minute.

Au chien n° 2 on injecta la même quantité d'hormone thyro-stimulante; on nota les résultats suivants: Augmentation du M.B. à + 16,9 %; quotient respiratoire = 0,82; pouls = 86; température 37°5.

Le chien n° 3 reçut des quantités d'hormone plus faibles: 5 fois 480 unités; M.B.: augmentation graduelle maximum à + 13,4 %; quotient respiratoire = 0,80; pouls = 75; température 37°6.

Cette première série d'expériences dura du 16 octobre au 1^{er} novembre 1933 (148).

ZAJIC entreprit une seconde série d'expériences du 29 janvier au 27 février 1934. Il étudia l'influence de l'hormone thyro-stimulante sur le métabolisme basal d'animaux placés dans des conditions spéciales: chez le chien n° 2, on maintint le M.B. autour de + 11,7 %, pendant cinq jours, en donnant de la thyroïde desséchée. A trois reprises on administra 800 unités de thyro-stimuline sans produire d'augmentation nette du M.B. Les troisième, sixième et huitième jours, après la dernière injection, des fluctuations du M.B. furent observées; mais ces fluctuations ne dépassèrent pas celles observées avant les injections. Le dixième jour, après la dernière injection de thyro-stimuline, ZAJIC suspendit l'administration au chien de glandes thyroïdes desséchées. Le M.B. s'abaissa rapidement à — 11,1 %. Une série d'injections de 5 fois 800 unités de thyro-stimuline provoqua un abaissement inattendu du M.B. à — 26,4 %. Mais cette expérience ne démontra en rien la cause de la chute du métabolisme basal. Cet abaissement a-t-il été provoqué par la substance anti-thyroïdienne ou par action directe sur la thyroïde, celle-ci ayant un dysfonctionnement provoqué par l'administration antérieure de glande desséchée?

Le chien n° 1 subit une thyroïdectomie, son M.B. baissa rapidement au début, puis plus lentement par la suite.

Entre le 61^e et le 77^e jour après l'opération, ZAJIC donna ces résultats: calories. 677; quotient respira-

toire, 0,85; pouls, 49; température, 37°4; poids, 29 kg. 270.

Des injections de 5 fois 800 unités d'hormone thyro-stimulante n'agissent pas sur le M.B.: calories, 580; quotient respiratoire, 1,85; pouls, 58; température, 37°4; poids, 29 kg. 95 (148).

Des résultats analogues furent obtenus avec le chien n° 4 dont on a mesuré le métabolisme après la thyroïdectomie. Le 37^e jour après l'intervention, ce chien a reçu une série de 4 injections de thyro-stimuline; le M.B. ne baissa que légèrement. L'hormone de la préhypophyse n'exerça aucune influence sur le M.B. de ces chiens; elle ne manifesta pas davantage son action au moment où le métabolisme fut maintenu artificiellement à sa valeur normale (après administration de thyroïde desséchée aux animaux).

Ces expériences prouvent que l'hormone thyro-stimulante préhypophysaire exerce son action sur le M.B. par l'intermédiaire de la thyroïde, *uniquement*. L'efficacité de l'hormone dépend de l'état fonctionnel de la thyroïde.

A. SCHITTENHELM et B. EISLER (130) firent des recherches sur l'hormone thyroéotrope; dans un cas de myxœdème post-opératoire survenu après intervention pour maladie de Basedow, l'administration de thyro-stimuline ne modifia pas le M.B.; des injections de thyroxine déclenchèrent une manifestation brusque: le M.B. qui était de —34 % passa à +30 % en 12 jours. Dans ce cas, il semble que les effets de la thyroxine ont été augmentés par le traitement préalable à l'hormone thyroéotrope.

Dans un autre cas clinique d'obésité, l'administration de 600 unités d'hormone thyroïdienne a fait diminuer le poids du corps; SCHITTENHELM nota une augmentation du métabolisme. Comme effet secondaire il observa une tachycardie atteignant parfois 110 pulsations à la minute (129).

Il semble donc bien que l'hormone préhypophysaire active manifestement la thyroïde. Cette action peut être utilisée en thérapeutique.

A. FALTA et F. KOGLER (49) ont étudié l'action de l'hormone du lobe antérieur d'hypophyse sur la production de chaleur. La consommation d'oxygène diminue sous l'influence de l'hormone administrée en une ou plusieurs fois. L'administration quotidienne produit des effets cumulatifs et durables.

GRASSHEIM (57), au cours d'études sur les affections endocrines, étudia le M.B. et le pouvoir de polarisation cutanée. 200 malades furent examinés.

Les troubles hypophysaires s'accompagnèrent de variations non parallèles du M.B. et du pouvoir de polarisation cutanée, ce dernier étant souvent élevé, alors que les échanges paraissent normaux ou amoindris. Actuellement il est impossible de savoir si cette augmentation de la capacité condensatrice cutanée est due à l'action directe de l'hypophyse sur la peau ou résulte indirectement d'un hyperfonctionnement compensateur de la thyroïde suppléant aux troubles fonctionnels des autres glandes endocrines.

Ces expériences de GRASSHEIM nous paraissent quelque peu hors de la question, mais nous avons cru bon de les noter, car des recherches ultérieures nous dévoileront peut-être l'intervention de l'hormone

thyro-stimulante. La consommation d'oxygène varie sous l'influence de l'hormone, pourquoi le pouvoir de polarisation cutanée ne subirait-il pas cette influence?

HERMANN BERNHARDT (29) a découvert une nouvelle particularité de l'action des extraits d'anthypophyse sur le métabolisme basal. Il s'appuie sur les faits cliniques suivants :

Après 15 jours de traitement au « Préphyson » (préparation de lobe antérieur d'hypophyse), on observe une diminution du M.B., sans modification de l'effet dynamique spécifique, chez un individu normal sur trois. Dans les autres cas observés, le « Préphyson » n'a pas d'action sur le M.B. Chez les obèses, le M.B. s'abaisse. Chez les basedowiens, ce même médicament abaisse également le M.B. et améliore l'état général en augmentant le poids.

HERMANN BERNHARDT observa trois femmes (29) (Basedowiennes en apparence, goître vasculaire, tachycardie, exophtalmie, sueurs profuses, chute des cheveux, amaigrissement, tremblement, diarrhée), mais dont le métabolisme était abaissé. Dans un cas, il y avait tumeur de l'hypophyse, traitée avec succès par les rayons Roentgen. Dans les deux autres cas, le métabolisme de l'eau et des sels était modifié. Le Préphyson ayant donné de bons résultats dans ces deux derniers cas, H. BERNHARDT a conclu que les extraits du lobe antérieur d'hypophyse ont le pouvoir exceptionnel de rendre le M.B. normal après avoir été troublé dans un sens ou dans l'autre (29).

En appliquant ce fait à la thérapeutique, BERNHARDT recommande dans les obésités centrales, notamment l'obésité d'origine hypophysaire, la combi-

naison de petites doses de poudre de thyroïde (10 cgr. deux fois par jour) associées à de fortes doses d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse (de 3 à 6 tablettes par jour de Préphyson). Avec cette combinaison BERNHARDT obtient des résultats que ni l'un ni l'autre des deux médicaments ne donnent isolément.

LOEB et FRIEDMANN (96), VERZAR et WAHL (143) ont noté eux aussi, en cours d'expériences, une élévation du M.B. de 30 à 50 %, sous l'effet des extraits d'hypophyse administrés pendant plusieurs jours.

II. — AUGMENTATION DE L'IODÉMIE

B.-A. HOUSSAY, P. MAZZOCCO et A. BIASOTTI ont pratiqué chez le chien des injections de lobe antérieur d'hypophyse. Ces injections produisirent une hyperactivité thyroïdienne caractérisée par :

- l'augmentation pondérale;
- l'hyperactivité histologique: agrandissement de l'épithélium thyroïdien;
- la diminution du pourcentage de l'iode thyroïdien;
- l'augmentation de l'iode sanguin.

CLOSS, LOEB et MAC KAY ont fait les mêmes constatations chez le cobaye (34).

Dans les expériences de HOUSSAY, BIASOTTI et MAZZOCCO (72), des chiens reçoivent par voie péritonéale 10 cc. par jour d'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf, employé par EVANS et SIMPSON. Cet extrait était reconnu capable d'activer la croissance de la Rate blanche. Avant de commencer le traitement à l'extrait de préhypophyse, les expérimentateurs prélevèrent 25 cc. du sang de la veine jugulaire des animaux en expérience. A la fin du trai-

tement échelonné de 1 à 29 jours suivant les chiens, un nouveau prélèvement de 25 cc. de sang jugulaire fut effectué. On examina histologiquement la thyroïde et on y dosa l'iode. Chez 7 chiens, sur 10 traités, il y eut une augmentation nette de l'iode du sang, elle manqua chez les animaux témoins non injectés.

Parmi les 3 chiens dont l'iodémie n'augmenta pas, deux n'avaient reçu que peu d'injections (une ou deux seulement).

TABLEAU RÉCAPITULATIF (72)
Microgrammes d'iode pour 100 cc. de sang

Numéro du chien	Nombre d'injections	Iode du sang		Poids en kilogr. du chien
		avant les injections	après les injections	
102	1	7,4	113	3
106	1	6,9	6,9	3,5
103	2	7,1	17,5	3,8
104	2	15,8	16,6	7,3
108	2	6,2	11,3	4,2
105	3	13	22,7	6,2
109	3	4,8	9,9	5
110	3	6,8	8	5
107	5	5,3	5,3	4
122	29	6,6	67,3	9,5

SCHITTENHELM et EISLER, au cours de leurs recherches sur l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse, firent augmenter l'iode sanguin chez des malades qui reçurent des injections d'hormone thyro-stimulante (130).

Ils observèrent cette élévation de l'iodémie:

1° Dans le cas de myxœdème survenu après intervention pour maladie de Basedow (nous avons déjà

cité ce cas au cours de notre étude de l'augmentation du M.B.);

2° Chez une jeune fille de 22 ans présentant de l'idiotie congénitale et un arrêt de développement. Chez cette malade il y eut une légère amélioration du psychisme, et en même temps, une augmentation de l'iode sanguin;

3° Dans un cas d'obésité (cité plus haut au sujet du M.B.) l'administration de 600 unités d'hormone thyroïdienne produisit une augmentation de l'iode du sang .

L.-A. JAKOBSON et T.-S. TSCHERNJAK (77), soulignent l'importance en clinique des variations de l'iode endogène et en particulier dans les états liés à un fonctionnement anormal de la glande thyroïde.

L'évaluation de l'iodémie permettrait de connaître l'état des processus du métabolisme intermédiaire de l'organisme.

Dans la maladie de Basedow, JAKOBSON et TSCHERNJAK ont trouvé une hyperiodémie qui mérite d'être ajoutée à la triade classique des signes cardinaux du goître exophtalmique. Toutefois, le taux de l'iodémie dans la maladie de Basedow et dans les dysthyroïdies n'a pas de valeur absolue quand il s'agit d'apprécier le degré de gravité de ces affections. Il n'existe pas de parallélisme étroit entre l'iodémie et le M.B.

La courbe iodémique permet de juger clairement des résultats thérapeutiques obtenus chez ces malades, ainsi que JAKOBSON et TSCHERNJAK ont pu le constater en les traitant au moyen de lysats de tissus variés.

III. — DIMINUTION DE L'IODE THYROÏDIEN

LOESER (98) a étudié l'influence du lobe antérieur de l'hypophyse sur la teneur en iode de la glande thyroïde. Cet auteur utilisa une méthode qui lui permit d'apprécier partiellement le chimisme de la glande thyroïde; cette méthode est l'évaluation de la teneur en iode de la glande. Les considérations suivantes l'ont amené à cette étude: l'injection d'hypophyse antérieure provoque une modification morphologique très considérable de la thyroïde, et, d'autre part, une résorption de la colloïde. Or des relations étroites unissent la présence de la substance colloïde et la teneur en iode de la glande; il est logique de reconnaître dans la diminution de la colloïde et de sa teneur en iode, l'effet de l'anthypophyse (98).

Les recherches de LOESER justifient pleinement son hypothèse. L'auteur allemand a fait les expériences suivantes sur de jeunes chiens. Comme préparation glandulaire il employa la poudre acétonique sèche d'hypophyse antérieure. Cette poudre, en suspension dans une solution de chlorure de sodium, a été journellement injectée dans le péritoine des animaux en expérience. La quantité injectée équivalait à 4 gr. 50 en moyenne soit 128,5 unités-rat. Le jour de la dernière injection, les chiens ont été sacrifiés, leurs thyroïdes prélevées ont été nettoyées, séparées de leur tissu conjonctif; après une excision en coin, elles ont été lacérées puis pesées. La détermination de la teneur en iode a été effectuée d'après la méthode préconisée par KÜHN et LOESER.

Voici les tableaux des résultats d'analyses (98):

TABLEAU I
Teneur en iode de la thyroïde des chiens normaux

Poids en grammes de l'animal	Poids de glande fraîche en gr.	Teneur en iode de la glande en milligr.	Teneur en iode en milligr. %	Histologie de la glande
6.250	1,70	0,26	15,00	normale
7.250	2,30	0,27	11,70	d°
12.400	4,87	0,95	19,50	d°
9.000	5,56	0,64	11,50	d°
12.000	4,43	0,48	10,80	d°
8.110	5,50	0,51	9,27	d°
Valeurs moyennes				
9.168	4.01	0,52	12,96	

TABLEAU II
Teneur en iode de la glande thyroïde après les injections d'hypophyse antérieure

Poids en grammes des chiens	Poids en grammes de glande fraîche	Teneur en iode de la glande en milligr.	Teneur en iode en milligr. %	Histologie de la glande	Quantité de gr. de poudre séchée donnée aux chiens
7.100	1,80	0,14	7,77	fortement modifiée	2,5
3.170	0,83	introuvable	néant	»	4
7.670	4,10	0,12	2,90	»	4,5
9.600	3,25	introuvable	néant	»	5,5
8.440	1,67	»	»	très fortement modifiée	4,5
8.960	2,25	»	»	fortement modifiée	4,5
8.280	1,42	»	»	»	5,5
10.160	2,45	»	»	»	5
7.923	2,22	0,03	1,33	forte modificat.	4,5

Ces différents résultats prouvent que l'injection d'anthypophyse provoque chez de jeunes chiens, en dehors des modifications morphologiques, un abaissement très marqué de la teneur en iode de la thyroïde. Ces effets ne se montrent pas après l'administration de substances non spécifiques.

STOCKAERT et FOSTER (138) relatent leurs expériences faites chez le jeune canard et notent également la diminution de l'iodo thyroïdien sous l'effet des injections d'hypophyse antérieure chez cet animal.

CLOSS, LOEB et MAC KAY obtinrent les mêmes résultats avec des cobayes (34).

HOUSSAY, BIASOTTI et MAZZOCCO, de leur côté, ont observé de très fortes diminutions de l'iodo sous l'action d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. L'iodo a été dosé doublement, volumétriquement et colorimétriquement; avec ces deux procédés les résultats concordèrent (67).

Une première série de 10 chiens reçut par voie péritonéale des injections de 10 cc. d'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse. Le lendemain de la dernière injection on extirpa les thyroïdes qui furent pesées, on examina un fragment au point de vue histologique; dans le reste de la glande on dosa l'iodo. On compara les résultats avec ceux obtenus chez des animaux témoins; on constata une diminution du poids de la thyroïde, de l'iodo total et de l'iodo %.

HOUSSAY, BIASOTTI ont trouvé, pour 100 grammes de thyroïde une moyenne de 47 milligr., soit une diminution de 66 et 48 %, par rapport aux deux groupes de chiens témoins.

Chez trois chiens soumis à un traitement prolongé, les thyroïdes s'hypertrophèrent et devinrent hyperactives (épithélium très haut, colloïde fluide et peu colorée).

Voici le tableau récapitulatif :

Numéro des chiens	Poids (en kilog.)	Poids de la thyroïde	Jours d'injection	Iode total de la thyroïde (en mgr.)	Iode en mgr. pour 100 gr. de thyroïde	Réaction histologique
101	1,6	0,41	1	0,23	57	++
102	3	0,45	1	0,25	54	+++
103	3,8	0,69	2	0,63	92	+
104	7,3	0,82	2	0,24	29	+++
105	6,2	0,45	3	0,27	60	+++
106	3,5	0,57	1	0,16	28	++
107	4	0,61	5	0,30	48	+
108	4,2	0,41	2	0,20	49	+++
109	5	0,61	3	0,13	22	++
110	5	0,69	3	0,20	36	++
TM	4,4	0,56			47,5	
121	8,5	2,19	18	0,22	11	+++
122	9,5	3,87	29	2,40	62	+++
123	9,5	2,33	12	0,24	10	+++

Le pourcentage d'iode de la thyroïde était très bas chez les chiens n^{os} 121 et 123, normal chez le n^o 122.

IV. — AUGMENTATION DE LA RÉSISTANCE A L'INTOXICATION PAR L'ACÉTONITRILE

Le professeur Hermann PAAL a étudié l'action de différentes hormones dans la réaction de REID-HUNT (115).

Cette réaction-test exprime le degré de résistance des animaux à l'intoxication par l'acétonitrile; cette résistance étant proportionnée à l'activité thyroïdienne, on comprend la valeur de la réaction de Reid-Hunt comme test du fonctionnement thyroïdien.

OEHME et PAAL ont remarqué, en cours d'expériences, que l'insuline a un effet contraire à la thyroxine dans la réaction en question. L'adrénaline, le « progynon », certains extraits d'organes, sont sans effet sur la réaction de Reid-Hunt.

D'accord avec TRENDELENBURG, STRAUB, VON BERGMANN, HAFFNER et KOMIJAMA, OEHME et PAAL ont observé, au cours de leurs recherches, plusieurs faits (115).

D'une part ils ont remarqué que des quantités infimes de thyroxine, telles qu'il en existe dans $1,5 \text{ cm}^3$ de sérum basedowien, protègent efficacement contre l'action de l'acétonitrile. D'autre part, ils ont constaté qu'il n'existait pas d'autres substances protectrices dans $1,5 \text{ cm}^3$ de sérum sanguin.

La réaction de Reid-Hunt est une réaction indirecte.

OEHME et PAAL ont étudié, dans la suite, l'influence d'une série d'autres substances sur la réaction de Reid-Hunt: l'acétylcholine agissait de la même façon

que la choline; la guanidine de même que son dérivé, la synthaline, n'exerce aucune influence sur la réaction.

La parathormon, la pituitrine, le pituglandol, le « praephyson », la physhormon (termes allemands qui désignent les hormones employées), n'ont pas d'effet sur la réaction de Reid-Hunt. Cependant OEHME et PAAL ont trouvé une substance qui, exceptionnellement, influence la réaction de Reid-Hunt. Ces auteurs expliquent qu'à l'aide d'urines gravidiques, en cours de recherches sur la « praehormon », ils obtinrent une protection contre l'intoxication par l'acétonitrile (115). Des doses uniques de trois unités de « praehormon » augmentèrent la résistance des souris blanches à la toxicité de l'acétonitrile en l'espace de 24 heures; 15 de ces souris ont supporté la dose léthale d'acétonitrile, 3 sont mortes. Les animaux-test ont très bien supporté la dose de 3 unités de « praehormon », par voie sous-cutanée, sans avoir subi l'intoxication par l'acétonitrile. Après une injection unique de 5 unités du même produit, tous les animaux moururent spontanément. La même action protectrice contre la toxicité de l'acétonitrile a été obtenue par un traitement préventif. Ce traitement comprenait l'administration d'une unité de « praehormon » pendant 3 jours, 14 animaux supportèrent la dose léthale d'acétonitrile, et 2 seulement succombèrent.

La quantité correspondant aux $\frac{4}{3}$ de la dose léthale ne fut qu'exceptionnellement supportée par des animaux ayant subi un même traitement pré-

ventif; enfin, aucun animal ne survécut à l'administration d'une dose équivalant aux $5/3$ de la dose léthale.

Les expérimentateurs examinèrent au même point de vue l'action du « prolan ». Leurs expériences ont permis de constater que la réaction de REID-HUNT restait toujours négative chez des animaux traités préventivement au « prolan ». Ces résultats s'observèrent dans tous les cas, soit que le traitement préventif ait consisté en une dose unique de 3 unités, soit qu'on ait administré une unité pendant 3 jours consécutifs. Les animaux ayant reçu 3 unités pendant 3 jours consécutifs n'ont pas été protégés par ce « prolan » contre la dose léthale d'acétonitrile.

Une grande différence existe entre les deux préparations extraites d'urines gravidiques: l'une contient la « praehormon », facteur influençant la réaction de REID-HUNT, correspondant à la thyreo-stimuline d'ARON; l'autre renferme le « prolan », qui n'influence pas la réaction de REID-HUNT et correspond à l'hormone sexuelle préhypophysaire qu'ARON appela gonado-stimuline.

Nous voyons donc que l'effet de l'hypophyse sur la réaction de REID-HUNT est indépendant de l'hormone sexuelle du lobe antérieur.

Cette dernière constatation est encore attestée par le fait suivant: l'ébullition pendant 45 minutes d'une solution de « praehormon », ne l'empêche pas d'agir sur la réaction de REID-HUNT; or, d'après toutes les expériences, les « prolans » sont détruits par l'ébullition.

Mais, récemment, EUFINGER et WIESBADER (115) ont trouvé que la « praehormon » ne supportait pas non plus l'ébullition. Ils en ont conclu que l'action spécifique de l'hormone préhypophysaire sur la réaction de REID-HUNT n'existait pas. En se basant sur des travaux antérieurs et sur leurs observations cliniques, OEHME et PAAL ont pensé qu'il s'agissait là d'une réaction indirecte, se produisant par l'intermédiaire de la voie thyroïdienne, avant même qu'ils ne connussent les faits ayant trait à ces constatations (décrits principalement par les auteurs américains). Hermann PAAL a étudié la question en examinant des animaux privés de corps thyroïde : souris, lapins (115).

Dans ses recherches H. PAAL poursuit deux buts :

1° Prouver que l'action protectrice de l'acétonitrile n'existe plus après traitement préventif à la « praehormon » lorsque, auparavant, on a extirpé la thyroïde à des souris blanches.

2° Montrer que le sérum d'un animal traité préventivement à l'hormone préhypophysaire thyro-stimulante (le lapin dans ces expériences), confère une protection à la souris normale ; démontrer ensuite que cette immunisation passive n'a pas lieu quand le lapin, précédemment traité à la « praehormon », a subi auparavant la thyroïdectomie.

Les expériences faites à l'appui de ces deux ordres d'hypothèses ont donné de bons résultats dans le sens indiqué. OEHME et PAAL ont constaté qu'il était impossible de provoquer une action protectrice vi-à-vis de l'acétonitrile par un traitement à l'hormone préhy-

pophysaire chez une souris dépourvue de thyroïde. 12 animaux thyroïdectomisés ont reçu pendant 3 jours une unité de « praehormon » ; 8 jours après l'opération, ils moururent tous après administration de la dose léthale d'acétonitrile. Il en fut de même pour les 10 autres souris auxquelles on injecta par voie sous-cutanée une dose unique de 3 unités. Ce fait est d'autant plus remarquable que les animaux opérés sont en eux-mêmes plus résistants à l'action de l'acétonitrile car, chez 4 animaux opérés, n'ayant pas subi de traitement préventif, tous survécurent à l'administration de la dose léthale d'acétonitrile. Il résulte de cette dernière étude que l'action protectrice de la « praehormon » est totalement abolie chez les souris thyroïdectomisées.

L'action protectrice indirecte de la « praehormon » a été étudiée en injectant différentes doses d'hormone pendant un laps de temps variable à des lapins, par voie sous-cutanée. On étudiera la réaction de REID-HUNT sur la souris blanche normale en employant du sérum de lapin.

Des doses de 10 unités répétées pendant 5 jours n'ont pas provoqué d'augmentation des substances immunisantes dans le sang. Toutes les séries de 6 souris traitées préventivement par le sérum ont succombé à la dose léthale d'acétonitrile. En administrant au lapin pendant le même temps une dose cinq fois supérieure de « praehormon » on a obtenu des résultats positifs. Les animaux en expérience survécurent en grande majorité (les 3/4) à l'administration de la dose léthale d'acétonitrile après traitement

préventif de 0,5 cc. de sérum de lapin pendant 3 jours de suite. Après des injections sous-cutanées pendant 10 jours de 10 unités de « praehormon », l'augmentation de la résistance par le sérum était un peu moindre. Chez 5 souris traitées par du sérum, 2 survécurent à la dose léthale d'acétonitrile (115).

En injectant journellement des doses très élevées de « praehormon » de l'ordre de 100 unités par jour, pendant 5 jours ou de 1.000 unités en une seule fois (ce qui représente une dose unique énorme), la plupart des réactions de REID-HUNT restèrent négatives, mais de nombreux animaux succombèrent par l'action des doses trop élevées de « praehormon ». Sur 16 souris traitées par ce sérum, deux seulement survécurent à la dose léthale d'acétonitrile. Chez deux lapins qui ont reçu une dose unique de 500 unités d'hormone, le sérum conférait une action protectrice certaine contre l'intoxication par l'acétonitrile. OEHME et PAAL ont eu l'impression que des doses d'hormone trop faibles empêchent ou affaiblissent la réaction: l'excrétion est peut-être trop rapide. D'autre part, des doses très élevées d'hormone, uniques ou répétées, agissent moins que des doses moyennes. On pourrait admettre qu'il y a là un équilibre qui expliquerait ces faits.

Par leurs expériences, OEHME et PAAL sont parvenus à prouver la possibilité d'obtenir une action indirecte sur la réaction de REID-HUNT en utilisant la « praehormon », tout comme avec la thyroxine (115).

Il reste à prouver que la thyroïdectomie empêche la réaction indirecte chez le lapin qui doit être traité

par des injections d'hormone. En effet, OEHME et PAAL ont montré que le sérum de lapin prélevé sur des animaux thyroïdectomisés, n'arrive plus à protéger la souris blanche après un traitement préventif de cette dernière à la « praehormon ».

Ce fait s'observe indépendamment du nombre des injections; le résultat précédent s'obtient indifféremment par l'administration de 50 unités par jour, répétée 3 ou 5 jours, ou par l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 200 à 500 unités.

La réaction indirecte est donc abolie chez les lapins dont on prélève le sérum, à condition que ces animaux subissent la thyroïdectomie avant le traitement hormonal (115). Après deux expériences effectuées sur eux-mêmes, OEHME et PAAL conclurent que la réaction indirecte peut être éprouvée chez l'homme comme chez l'animal. Après une injection sous-cutanée de 100 unités pendant sept jours, on pouvait constater une augmentation de la résistance à l'acétonitrile chez une souris blanche après injection de 1 cmc. 5 de sérum (alors que ce sérum ne conférait aucune immunité avant les injections préventives). L'augmentation de la résistance, bien que très faible, était nette (115).

Il reste à prouver que la substance protectrice de la « praehormon » peut être directement obtenue en partant de l'hypophyse et que son influence sur la réaction de Reid-Hunt n'est pas modifiée. Hermann PAAL a cherché à résoudre ce problème de deux manières différentes:

d'une part, en étudiant l'action des extraits préhypophysaires préparés par lui-même sur des souris normales et thyroïdectomisées;

d'autre part, en comparant les effets de l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf sur la réaction de Reid-Hunt, chez des souris normales et thyroéoprives.

Après avoir appris à connaître les conditions de solubilité des matières d'expérience, PAAL a réussi à obtenir des extraits de préhypophyse protégeant efficacement contre l'intoxication par l'acétonitrile.

En général, 0 cmc. 25 sur 5 cmc. d'extraits totaux accordaient une protection efficace contre la dose léthale. A plusieurs reprises on a observé la même action protectrice avec 0 cc. 05 de la même solution. A des doses plus fortes, les extraits agissaient souvent comme des toxiques, de sorte qu'un certain nombre d'animaux moururent avant de subir l'intoxication. Si les mêmes doses ou des doses plus fortes du même extrait actif étaient injectées à des souris thyroéoprives, toute action protectrice contre l'acétonitrile serait abolie (115).

Toutes les souris moururent après avoir reçu la simple dose léthale d'acétonitrile. Les résultats obtenus par l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse étaient les mêmes. Sur 7 souris normales ayant subi l'implantation hypophysaire, intoxiquées 72 à 80 heures après, 7 survécurent à la dose léthale d'acétonitrile. En utilisant une dose équivalente aux $\frac{4}{3}$ de la dose léthale, 2 animaux succombèrent,

Par contre, 9 souris thyroéoprives auxquelles on implanta la même quantité de lobe antérieur moururent après l'administration de la dose léthale, dans les 80 à 100 heures qui suivirent l'implantation (115). D'après ces constatations, la positivité de la réaction de Reid-Hunt (ou l'action protectrice obtenue chez la souris blanche par un traitement préventif à la « praehormon »), n'est pas une action dépourvue de spécificité, contrairement à l'opinion de EUFINGER et WIESBADER. En écartant l'opinion erronée de ces deux auteurs, nous sommes plutôt conduits à admettre que la spécificité très prononcée de cette réaction est caractéristique de l'hormone thyroïdienne et de tous les états d'hyperfonctionnement de la glande thyroïde. Dans le cas envisagé, nous sommes en présence de l'action stimulante d'une glande à sécrétion interne sur une autre glande. ZONDEK a admis le rôle de la préhypophyse comme moteur de la fonction sexuelle, pourquoi ne pas admettre l'influence stimulante de cette même glande sur la fonction thyroïdienne. Hermann PAAL a donné à la substance préhypophysaire excito-thyroïdienne le nom d'« hormothyryn »; Max ARON l'a appelée « thyreo-stimuline ».

Conclusions: 1° L'« hormothyryn » protège contre la réaction de Reid-Hunt.

La protection contre l'acétonitrile n'est que partielle: pour les 2/3 de la dose léthale.

2° L'action protectrice de la praehormon reste la même après la destruction par l'ébullition de l'hormone sexuelle.

3° La même action protectrice peut être obtenue avec le sérum de lapin ou le sérum humain, après traitement préventif de ces derniers à la praehormon (action indirecte).

4° De même que l'action indirecte, l'action directe est liée à la présence de la glande thyroïde.

5° Une transplantation de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf sur des souris confère une protection contre l'acétonitrile, en présence de la thyroïde seulement (115).

V. — TACHYCARDIE, IRRITABILITÉ, AMAIGRISSEMENT

Au cours de l'étude de l'augmentation du métabolisme basal sous l'influence des extraits préhypophysaires, dans toutes les expériences faites sur les animaux, ou dans l'observation des cas cliniques, nous avons vu que les injections de préhypophyse provoquaient, chez les animaux et chez les malades, l'augmentation des pulsations et des mouvements respiratoires, une légère élévation thermique, une diminution de poids.

Nous savons que tous ces symptômes, provoqués expérimentalement sous l'influence de la préhypophyse, sont dus essentiellement à l'hyperthyroïdisme.

VI. — EXOPHTALMIE

ANDERSON et COLLIP (3), LÆB et FRIEDMANN (97) et FRIEDGOOD (54) ont réussi à reproduire expérimentalement l'exophtalmie basedowienne en injectant

des extraits d'hypophyse antérieure à divers animaux. D. MARINE et S.-H. ROZEN (106) sont parvenus à provoquer l'exophtalmie au moyen d'injections de cyanures faites à des lapins impubères alimentés avec du foin de luzerne et de l'orge. On voit se développer une exophtalmie progressive, débutant parfois 3 semaines après le commencement des injections faites à la dose quotidienne de 0 cc. 05 à 0 cc. 1. L'exophtalmie, plus facile à produire chez les mâles, ne se montre pas chez les adultes. Elle s'accompagne parfois du développement d'un goître. On la réalise plus aisément après thyroïdectomie et chez les animaux dont la thyroïde n'est pas intacte, ce qui indique que l'hormone thyroïdienne n'a rien à voir avec l'exophtalmie.

L'exophtalmie basedowienne étant également reproduite par l'injection d'extrait antéhypophysaire à de jeunes cobayes (97), ces deux moyens différents de production de l'exophtalmie impliquent l'existence de deux facteurs (106): 1° l'intervention de l'hormone thyrotrope de l'anthypophyse que l'on fournit passivement dans un cas, et dont on stimule la production par l'hypophyse dans l'autre cas; 2° l'existence d'une insuffisance thyroïdienne relative. Si l'on maintient une activité thyroïdienne normale au moyen de l'administration d'iode ou de thyroxine, on empêche l'exophtalmie de se développer sous l'action des extraits antéhypophysaires et des cyanures. Cela indique que, normalement, un équilibre physiologique délicat existe entre les besoins en thyroxine et l'hormone thyrotrope.

RIVOIRE (122) signale que l'exophtalmie est un phénomène hyperpituitaire et non hyperthyroïdien: elle résulterait de la mise en activité directe d'un centre mésencéphalique par la thyro-stimuline.

L. JUSTIN-BEZANÇON (82) recherche la pathogénie de l'exophtalmie basedowienne; il pense que les terminaisons sympathiques orbitaires sont excitées par une hormone sympathomimétique. Mais l'origine de cette hormone reste imprécise. On a incriminé le lobe antérieur de l'hypophyse. Le rôle que l'on peut faire jouer à l'anthypophyse se fonde sur deux groupes d'arguments:

1° En clinique: l'exophtalmie s'observe au cours des adénomes hypophysaires, notamment de l'acromégalie et du syndrome de Cushing, comme premier signe de début devant de plusieurs années l'apparition des autres signes de la série acromégalique.

Cette exophtalmie des syndromes antéro-hypophysaires possède tous les attributs de l'exophtalmie basedowienne: c'est une exophtalmie sans mydriase. L'œil n'est pas poussé en avant par l'augmentation de volume des sinus frontaux, car l'exophtalmie précède la prolifération osseuse (82).

2° Expérimentalement:

a) L'injection quotidienne d'extrait antéro-hypophysaire à l'animal provoque, en 10 à 20 jours, chez le cobaye, une exophtalmie de type basedowien.

C'est un phénomène très spécifique: seuls sont actifs les extraits acides du lobe antérieur et le principe exophtalmiant est différent des hormones somatotropes et gonadotropes de l'hypophyse antérieure.

Nous possédons là le seul extrait glandulaire dont l'administration chez l'animal soit susceptible de produire une exophtalmie permanente. Ses effets s'opposent à ceux de l'adrénaline qui déclenche une exophtalmomydriase temporaire.

L'exophtalmie antéhypophysaire expérimentale possède tous les caractères de l'exophtalmie basedowienne; elle est plus marquée d'un côté. FRIEDGOOD, sur un cobaye, a une fois obtenu une exophtalmie strictement unilatérale (54). Elle présente, suivant les jours, des variations assez marquées de son intensité.

b) Le principe exophtalmiant de l'anthypophyse présente des modifications intenses de la thyroïde qui s'hypertrophie, avec hyperplasie cellulaire et énorme diminution de la colloïde. Le M.B. s'élève, l'animal maigrit (82).

c) Si l'on continue, pendant des semaines, les injections d'antéhypophyse, on a la surprise de voir le poids et le métabolisme de l'animal revenir aux chiffres initiaux et la glande thyroïde retrouver une structure normale. Or, précisément dans les moments mêmes où s'efface l'hyperthyroïdie, l'exophtalmie, non seulement persiste, mais s'exagère. C'est là véritablement la dissociation expérimentale de l'hyperthyroïdie et de l'exophtalmie (82).

VII. — ACCROISSEMENT DE LA SENSIBILITÉ
DES ANIMAUX A L'ANOXÉMIE

Nous avons vu précédemment que la privation du lobe antérieur de l'hypophyse produit l'hypofonctionnement thyroïdien et que son injection provoque l'hyperplasie et l'hyperfonctionnement thyroïdiens avec diminution de l'iode thyroïdien, élévation de l'iodémie et du métabolisme basal.

ASHER et ses élèves considèrent la résistance du rat aux basses pressions d'oxygène comme un test de l'état de la glande thyroïde.

STREULI a trouvé que les rats éthyroïdés résistent mieux que les témoins à l'anoxémie. DURAN CAO a observé que les rats alimentés avec de la thyroïde meurent avant les témoins. HOUSSAY et RIETTI (69) ont étudié l'action de l'extrait alcalin d'EVANS et SIMPSON, qui provoque la croissance et agit sur la sensibilité des rats normaux et éthyroïdés à l'anoxémie. Les rats blancs mâles utilisés pesaient 204 à 225 grammes; 10 à 37 jours avant l'expérience, l'ablation thyroïdienne fut pratiquée. Les animaux témoins furent opérés également mais on leur laissa des fragments de thyroïde. On pratiqua l'autopsie et l'examen histologique de tous les fragments thyroïdiens. Des injections péritonéales de 2 centicubes d'extrait d'hypophyse furent répétées pendant deux jours, les expériences furent faites le jour suivant. L'épreuve porta en même temps sur quatre rats, un de chaque lot fut placé dans des exciccateurs à vide en verre, dont le fond contenait une solution de potasse caustique. Le

vide fut fait progressivement avec contrôle à l'aide d'un manomètre à mercure; en 5 minutes on atteignit une pression de 600 millimètres de mercure, puis on baissa la pression de 100 millimètres toutes les cinq minutes; on arriva ainsi, en 25 minutes, à avoir une pression de 200 millimètres de mercure.

L'extrait de lobe antérieur d'hypophyse augmenta nettement la sensibilité des rats témoins. La mort des animaux injectés à l'extrait d'hypophyse, précéda dix fois celle des non injectés, se produisit deux fois en même temps et lui fut trois fois postérieure (69).

Les symptômes commencèrent avant et la mort survint 13 fois sur 15, sous l'influence d'une pression supérieure à 200 millimètres de mercure (214 mm. en moyenne totale). Chez les rats non injectés la mort survint 9 fois sur 12, à moins de 200 millimètres de mercure (174 en moyenne). La mort des rats témoins précède en général celle des éthyroïdés: 9 fois avant, 2 fois en même temps, 2 fois après. La moyenne des tensions mortelles fut de 174 millimètres chez les rats témoins et 156 millimètres chez les éthyroïdés. Les rats qui conservèrent des fragments thyroïdiens de 3 à 8 milligrammes, paraissaient être en hyperthyroïdie, car leur mort précéda celle des animaux témoins. L'injection d'extrait de lobe antérieur ne sensibilisa pas l'animal à l'anoxémie, en l'absence de thyroïde. Chez les rats éthyroïdés injectés, la mort précéda deux fois celle des éthyroïdés non injectés; quatre fois simultanément, quatre fois postérieurement, elle fut observée (69).

Les symptômes évoluèrent en même temps; la moyenne des pressions mortelles fut de 156 millimètres pour les rats éthyroïdés, de 144 millimètres de mercure pour les animaux injectés.

En résumé, l'injection d'extrait d'hypophyse antérieure augmente la sensibilité du rat blanc à l'action léthale de l'anoxémie, à condition que l'animal possède sa thyroïde; cette diminution de résistance des animaux à l'anoxémie est certainement liée à la présence de l'hormone thyrotrope de l'hypophyse antérieure. HOUSSAY et RIETTI continuèrent leurs expériences en utilisant des cobayes. Le traitement préhypophysaire diminua la résistance des cobayes à l'anoxémie. La mort des cobayes se produisit avec des pressions un peu plus basses que celles observées à la mort des rats, l'agonie fut plus longue. La mort survint chez les injectés:

3 fois à une pression supérieure à 200 millimètres de mercure;

6 fois entre 150 et 140 millimètres de mercure;

4 fois entre 130 et 120 millimètres de mercure.

L'ingestion de 20 centigrammes de poudre de thyroïde (ovine ou bovine), faite pendant 2 jours, diminua la résistance des cobayes normaux à l'anoxémie au cours de 8 expériences.

Après la thyroïdectomie préalable, 12 à 22 jours avant, les cobayes ne furent pas sensibilisés par les injections d'extrait préhypophysaire, car leur mort survint plus tôt, dans 5 cas chez les injectés, dans 5 cas chez les témoins et 4 fois simultanément.

Peut-on transmettre passivement la sensibilisation? On injecta 10 cc. d'extrait préhypophysaire pendant 6 jours de suite, dans le péritoine des chiens: normaux, éthyroïdés, hypophysoprives, ou castrés. On plaça à la glacière le sérum recueilli avant et après les injections; puis en 3 jours, on injecta: 3, 3, 4 cc. dans le péritoine de rats éthyroïdés pour exclure une action directe préhypophysaire sur la thyroïde du rat.

Par ce procédé on ne parvint pas à démontrer l'existence d'une substance thyroïdienne, car on ne vit pas de différences dans l'apparition des symptômes et le moment de la mort, entre les animaux injectés avec les sérums témoins recueillis avant ou après le traitement à la préhypophyse. Le sérum des chiens traités par des injections d'hypophyse ne transmet donc pas passivement la sensibilité à l'anoxémie, aux rats éthyroïdés (69).

VIII. — AUGMENTATION DE LA DIURÈSE

BARNES, REGAUD et BUENO ont étudié l'action diurétique de l'extrait d'hypophyse antérieure; chez 18 chiens normaux qui, journellement, reçurent 2 grammes d'extrait frais de lobe antérieur, les expérimentateurs observèrent une augmentation de la diurèse. Cette augmentation fit défaut chez 5 chiens privés de glande thyroïde.

Dans ses expériences, BIASOTTI a remarqué que la diurèse augmente chez des chiens normaux devenus diabétiques; le même fait se produit quand la glycémie ne monte pas, le métabolisme basal de ces chiens

augmente toujours fortement. La castration, la section des nerfs grands et petits splanchniques et la résection des nerfs du sympathique lombaire n'ont aucun effet sur l'action diurétique étudiée. L'extrait préhypophysaire chauffé à 55, 60, 70° conserve une forte action diurétique. Mais après chauffage à 80°, cette action ne se manifeste plus.

La thyroïdectomie pratiquée chez des animaux sept mois avant les injections d'extraits, empêche la production de l'effet diurétique dans tous les cas observés. Dans toutes ses expériences BIASOTTI injecta chaque jour dans le péritoine, de l'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf préparé par EVANS et SIMPSON et de telle façon que 1 cc. de cet extrait soit équivalent à 20 centigrammes de lobe frais. L'extrait préhypophysaire a, chez le chien, une forte action thyro-stimulante qui s'observe dans tous les cas étudiés. La diurèse paraît due à l'hyperthyroïdisme provoqué par l'extrait préhypophysaire, car on ne l'observe pas chez les chiens éthyroïdés. L'action diurétique de la thyroïde est bien connue; BIASOTTI l'a constatée chez 3 chiens auxquels il administra 2 grammes de poudre de thyroïde de bœuf par kilogramme et par jour; la diurèse s'éleva peu à peu de 230 à 275 centi-cubes à 600, 700 cc., les cinquième et sixième jours.

Ces expériences sont concluantes: elles nous montrent que l'action diurétique de l'extrait préhypophysaire est indirecte (due à la stimulation de la glande thyroïde). Cette action diurétique manque chez les chiens éthyroïdés.

B. — *Etude du fonctionnement thyroïdien
après un traitement intense et prolongé
à l'extrait de préhypophyse*

Nous avons pu observer en détail les manifestations de l'état d'hyperthyroïdisme chronique survenu après des injections d'extrait d'hypophyse antérieure répétées pendant plusieurs jours. Il est intéressant de savoir comment réagit la thyroïde après un traitement intense et prolongé à l'extrait hypophysaire (122). Au cours des expériences faites chez le cobaye, on remarque bientôt que tous les symptômes d'hyperthyroïdie disparaissent dans la plupart des cas. Le métabolisme basal retombe à la normale et parfois au-dessous d'elle. Le poids de l'animal augmente. L'iodémie redevient normale. A l'autopsie du cobaye, on trouve une glande thyroïde qui ne se différencie plus guère de celle des témoins. On observe seulement un accroissement du tissu conjonctif; KROGH, LINDBERGH et OKKELS remarquent que l'hypertrophie de l'appareil de Golgi subsiste seule. Comme nous l'avons vu précédemment, MARINE et ROZEN ont réussi à provoquer l'exophtalmie chez des cobayes privés de leur glande thyroïde, par des injections d'extraits hypophysaires. Ces expériences montrent que l'exophtalmie est un symptôme d'origine hypophysaire; elle est provoquée par l'hyperpituitarisme, non par l'hyperthyroïdie.

Donc, chez le cobaye, il semble que la stimulation intense et prolongée de la glande thyroïde par l'extrait préhypophysaire aboutit finalement à l'insuffi-

MOYENNES PAR LOTS

	Nombre d'ani- maux	Poids (en kilog.)	DIURÈSE EN CENTIMÈTRES CUBES (Après les injections d'extrait d'hypophyse)						
			Avant	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour
Normaux et diabétiques.	7	7,1	170	320	430	380	400	550	471
Sans diabète	2	6,8		210	450	335	450	310	250
Castrés: 2 ♂ et 2 ♀ ...	4	6,1	140	140	270	800	233	410	
Splanchniques coupés ...	3	6,9	280	250	320	300	480	400	410
Thyréoprives	7	7,2	125	156	177	109	109	164	170
<i>Extrait chauffé à:</i>									
55°	1	5,4		1.080	1.280	2.000	1.950	1.420	2.130
60°	1	9,3			850	1.340	1.450		1.300
70°	1	5			155	480	1.100	700	700
80°	1	5,6			115	230	105	120	130

sance thyroïdienne, alors qu'au début des expériences elle produisait une énergique stimulation. La cause intime de ce phénomène nous est totalement inconnue. On peut émettre à son sujet plusieurs hypothèses :

L'insuffisance thyroïdienne terminale est peut-être due au développement, dans les humeurs du cobaye, d'une substance antithyroïdienne ou antihypophysaire, par l'effet d'une réaction de défense de l'organisme (122).

On peut incriminer l'épuisement de l'épithélium thyroïdien après l'activité désordonnée provoquée par les injections préhypophysaires du début. Cet épuisement de l'épithélium thyroïdien a provoqué secondairement l'insuffisance fonctionnelle de la glande thyroïde (122).

RIVOIRE a donné le nom de « stade réfractaire » à cette période correspondant à l'hypofonctionnement thyroïdien qui succède à l'hyperthyroïde du début.

Dans leurs recherches, FRIEDGOOD, HERTZ et KRANES (61) n'ont pu faire remonter le métabolisme ni déterminer la moindre modification thyroïdienne chez des cobayes qui, depuis 3 mois, n'avaient plus reçu d'injections d'extrait préhypophysaire. Ce « stade réfractaire » est donc durable; son apparition n'est pas absolument constante.

FRIEDGOOD (54) a observé des cobayes qui ne présentaient pas de « stade réfractaire »; chez un cobaye, notamment, le métabolisme basal resta constamment élevé pendant 3 mois de traitement à l'extrait d'hypophyse; à l'autopsie, la thyroïde de l'animal était en pleine hyperplasie.

Cette curieuse constatation fait admettre l'existence d'un facteur individuel dans le degré de la réactivité thyroïdienne au stimulus hypophysaire. Cette réceptivité individuelle nous aiderait à interpréter certains faits cliniques incompréhensibles. Il est intéressant de remarquer que ce « stade réfractaire » n'a pas été observé chez des animaux autres que le cobaye et le lapin.

C. — *L'hypophyse dans les états d'hyperfonctionnement thyroïdien*

Nous avons étudié expérimentalement le fonctionnement thyroïdien sous l'influence des injections répétées d'extrait d'hypophyse; il est intéressant de connaître le comportement de l'hypophyse dans les états d'hyperfonctionnement thyroïdien. Cette étude pourra nous fournir des renseignements précieux sur le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdisme.

Dans tous les cas d'hyperthyroïdie primitive naturelle ou provoquée par l'ingestion de fortes doses de thyroxine, la plupart des auteurs ont observé l'hypoplasie cellulaire de la glande pituitaire, portant surtout sur les cellules basophiles, avec une diminution fonctionnelle de la glande (122).

BENDA (28), KRAUSS (83), ont constaté à l'autopsie de malades atteints de la maladie de Basedow, une diminution du nombre des cellules chromophiles et surtout une altération des cellules basophiles.

RÆSSLE et RAUSMANN, au contraire, ont noté dans quelques cas de maladie de Basedow, une proliféra-

ration des cellules basophiles et une hypervascularisation, témoins d'une suractivité hypophysaire.

Chez des animaux soumis à un traitement prolongé de fortes doses d'extraits thyroïdiens, divers expérimentateurs ont observé constamment une hypoplasie hypophysaire (122). En dosant la thyro-stimuline dans les états hyperthyroïdiens, Max ARON aboutit à des conclusions analogues.

Chez des animaux soumis à des injections de thyroxine provoquant l'hyperfonctionnement de la thyroïde, ARON observa la disparition de l'hormone préhypophysaire thyrotrope. Chez la plupart des basedowiens, on remarque une diminution de la thyro-stimuline sanguine et urinaire. De toutes ces expériences, Max ARON pense pouvoir conclure que tout augmentation primitive de la sécrétion thyroïdienne détermine la diminution secondaire de la thyro-stimuline. Au contraire, toute diminution primitive de la sécrétion thyroïdienne provoque une augmentation secondaire de la sécrétion de thyro-stimuline. Il y aurait là une loi d'équilibre analogue à celles qui semblent présider aux relations de l'hypophyse et des diverses autres glandes endocrines.

Toute diminution de sécrétion de la glande thyroïde déclenche l'augmentation de l'hormone thyro-stimulante spécifique par l'hypophyse.

Inversement, tout augmentation de la sécrétion d'une glande endocrine (la thyroïde dans le cas de notre étude) détermine la diminution de cette « stimuline » produite par l'hypophyse.

Cette interprétation de faits expérimentaux et cliniques nous paraît passible de critiques. Nous envisagerons celles-ci dans notre documentation clinique quand nous étudierons la recherche de la thyro-stimuline dans les urines et la valeur séméiologique de cette réaction.

CHAPITRE IV

ARGUMENTS TIRÉS DE LA PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

A. — *Le fonctionnement thyroïdien après l'hypophysectomie*

Dans le but de mettre en évidence le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïde, de nombreux auteurs ont étudié le fonctionnement de la thyroïde au cours de leurs expériences d'hypophysectomie.

UHLENHUTH, SCHWARTZBACH et SMITH ont trouvé une atrophie de la thyroïde chez des animaux auxquels on avait extirpé l'hypophyse. On pouvait d'ailleurs faire régresser cette atrophie de la thyroïde en injectant des extraits d'hypophyse ou en faisant des implantations de lobe antérieur.

ALLEN a obtenu les mêmes résultats au cours de ses recherches. SMITH (135) constata que l'hypophysectomie est suivie d'une atrophie de la thyroïde chez le rat; cette atrophie est corrigée par l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse. REICHERT, en 1928, remarqua chez une chienne hypophysoprive, une hyperplasie thyroïdienne après implantation de lobe antérieur d'hypophyse.

1° *Histologie de la thyroïde
des animaux privés d'hypophyse*

B.-A. HOUSSAY, A. BIASOTTI et A. MAGDALENA ont étudié l'histologie de la thyroïde des chiens hypophysoprives (66).

La glande thyroïde du chien sans hypophyse peut présenter les signes histologiques suivants :

1° *Aplatissement considérable de l'épithélium* : remarqué en 1893 par VASSALE et SACCHI, en 1910 par CROWE, CUSHING et HOMANS, en 1912 par ASHNER, ASCOLI et LEGNANI; en 1913 par ALLEN et SWEET; en 1921 par HOUSSAY et HUG et finalement en 1923 par DOTT: les cellules épithéliales et leurs noyaux sont très petits. SMITH et ses élèves constatèrent chez le rat, l'aplatissement de l'épithélium; MITCHELL, en 1928, remarqua cet aplatissement épithélial en étudiant la thyroïde des poules. ALLEN, SMITH en 1916 et MAGDALENA en 1931, l'ont noté chez les crapauds.

2° *Augmentation de la colloïde.*

3° *Rupture et fusion de quelques follicules thyroïdiens* en quelques points des préparations histologiques de thyroïde.

4° *Rareté des nids cellulaires, légère desquamation.*

HOUSSAY, BIASOTTI et MAGDALENA étudièrent d'une part, les thyroïdes de 41 chiens adultes et de 10 jeunes chiens hypophysoprives; d'autre part, les glandes de 24 chiens adultes et 5 jeunes chiens témoins, de 12 chiens à tuber lésé, de 6 chiens sans

lobe postérieur d'hypophyse, de 12 animaux hypophysectomisés quelques jours avant, et enfin les thyroïdes de 8 chiens privés d'hypophyse et dépancréatés. Les chiens hypophysectomisés survécurent de un mois à un an et plus (66).

Pendant les premiers jours d'observation, l'aspect macroscopique des glandes est normal en général; on trouve quelques thyroïdes un peu congestionnées.

Au microscope on observe, dans la plupart des cas, des zones discrètes ou abondantes d'hyperactivité. Quelquefois la totalité de l'organe est profondément modifiée. Dans ces zones il y a réabsorption de la colloïde, les follicules ne sont que peu ou pas reconnaissables. L'épithélium est cubique ou haut; dans beaucoup de follicules la desquamation est intense.

Chez les chiens à tuber lésé ou privés de lobe postérieur, les expérimentateurs n'ont pas étudié la thyroïde pendant les premiers jours qui suivirent l'ablation; ils ont observé la thyroïde tardivement et l'ont jugée normale; jamais ils n'ont trouvé l'aplatissement épithélial typique que l'on note après l'ablation de la glande pituitaire.

Chez les chiens à tuber lésé, la hauteur moyenne de l'épithélium était de $5,6 \mu$; chez les chiens privés de lobe postérieur, cette hauteur équivalait à $5,1 \mu$ en moyenne.

Chez les chiens hypophysoprives, l'épithélium des follicules est très bas, au contraire; sa hauteur varie entre $2,1$ à $3,7 \mu$ (en moyenne 3μ), tandis que chez les témoins, la hauteur de l'épithélium est de $4,7$ à 6μ ($5,2 \mu$ en moyenne).

L'épithélium est parfois si aplati qu'il simule un endothélium. Les noyaux sont petits, fortement teints. Les follicules paraissent un peu plus larges, mais les mensurations ne montrent aucune différence notable car ils mesurent $87\ \mu$ en moyenne chez les chiens hypophysoprives et $90\ \mu$ chez les animaux témoins.

La colloïde est homogène, peu dense; elle conserve la coloration habituelle. Chez les chiens privés d'hypophyse, les vacuoles claires de la périphérie sont moins abondantes, les vacuoles claires centrales manquent presque toujours; on note plus souvent de la desquamation.

Dans le tiers ou la moitié des cas observés, on trouve par place des zones où l'épithélium folliculaire est en desquamation et où deux ou plusieurs acini rompent leurs parois et se fusionnent en formant des flaques ou des lacs de colloïde; chez les témoins, ces faits se remarquent beaucoup plus rarement.

Chez les chiens hypophysoprives, les nids d'épithélium interfolliculaire sont moins abondants; jamais on n'observe les zones d'hyperactivité constatées dans les thyroïdes des chiens précédents. (Nous savons que cette hyperactivité se traduit par la réabsorption de la colloïde, la vacuolisation en écume, l'élévation de l'épithélium). En résumé, la thyroïde des chiens hypophysoprives présente de l'hyperactivité pendant quelques jours, puis une hypoactivité durable. Les altérations typiques de la thyroïde peuvent se résumer ainsi:

- Aplatissement épithélial;
- Absence de zones d'activité; •

— Conservation de la largeur normale des follicules.

Les thyroïdes des chiens à tuber lésé ou privés de lobe postérieur ne présentent point ces tardives lésions.

Ces études histologiques de la thyroïde des chiens hypophysoprives, d'autre part la comparaison des glandes d'animaux sains (ou privés de lobe postérieur) à celles des hypophysoprives, nous prouvent que le lobe antérieur de l'hypophyse est nécessaire pour le maintien anatomique de la thyroïde et pour son fonctionnement normal (66).

La suppression du lobe antérieur de l'hypophyse entraînant l'hypoactivité de la glande thyroïde, on peut voir dans ce fait la preuve nouvelle du rôle de l'hypophyse stimulant de la glande thyroïde.

*2° L'hypofonctionnement thyroïdien
définitif des animaux hypophysoprives*

Chez le chien hypophysoprive, la thyroïde peut présenter une hyperactivité fugace, puis des modifications d'hypofonction définitive surviennent :

- 1° le poids souvent baisse car
- 2° l'épithélium est devenu bas, les cellules et noyaux sont très petits ;
- 3° la colloïde est homogène, très dense, peu ou pas vacuolisée ;
- 4° on n'observe plus que quelques zones d'hyperactivité ;
- 5° ces thyroïdes ne présentent pas d'hypertrophie compensatrice ;

6° le pourcentage de l'iode thyroïdien augmente;

7° l'iodémie augmente au début, puis devient plus tard normale ou plutôt un peu basse.

Or, les arguments physiologiques nous ont prouvé que l'extrait hypophysaire produit des effets opposés. Nous possédons là un nouvel argument en faveur du rôle de l'hypophyse dans le fonctionnement thyroïdien.

a) *Perte de poids de la glande thyroïde des animaux opérés.* — Chez des chiens hypophysoprives, HOUSSAY, MAZZOCCO et BIASOTTI notèrent, dans tous les cas, une diminution pondérale de la glande thyroïde (70). Chez ces animaux l'administration d'extrait antéhypophysaire provoque une augmentation pondérale très nette de la thyroïde qui devient histologiquement hyperactive. Cette augmentation de poids est surtout conséquence de l'hypertrophie et de l'hyperplasie cellulaires sous l'influence de l'hormone préhypophysaire.

La sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse est nécessaire pour que la thyroïde atteigne et maintienne son développement morphologique; l'extrait d'hypophyse, est nécessaire également à l'organisme pour la production de l'hypertrophie compensatrice de la thyroïde et pour l'acquisition de l'entière activité physiologique de la glande.

De nouvelles expériences ont été faites par HOUSSAY, BIASOTTI et MAGDALENA pour bien montrer que, seul, le lobe antérieur de l'hypophyse produit la stimulation de la glande thyroïde. Chez des chiens, la

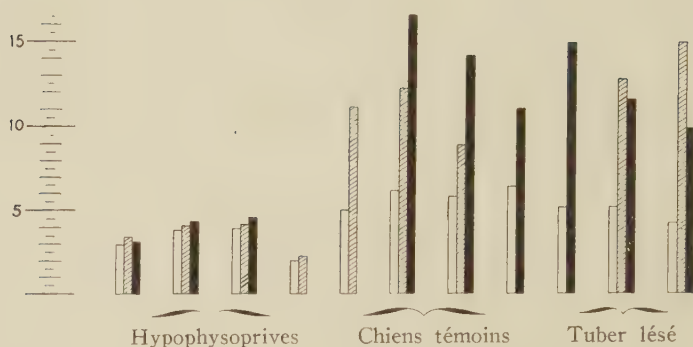
glande thyroïde fut extirpée; les opérateurs laissèrent la parathyroïde externe et environ 0 gr. 05 de glande thyroïdienne de chaque lobe. Puis, un mois plus tard, ils enlevèrent un des fragments épargnés; deux mois après, le second fragment fut extirpé. L'examen histologique des trois fragments fut pratiqué.

Chez 6 chiens témoins, dont 4 furent craniotomisés, il y eut une réaction hyperplasique nette après un à deux mois. Les follicules devinrent petits, souvent allongés ou irréguliers avec des plis ou bourgeons épithéliaux, la colloïde très fluide et très pâle, souvent très vacuolisée; l'épithélium cylindrique est très haut: le double de ce qu'il mesurait avant l'opération; dans les cellules épithéliales le noyau basal et le protoplasma sont granuleux.

Les expérimentateurs observèrent la même réaction chez 5 chiens à tuber lésé par la galvano-cautérisation pratiquée depuis la tige pituitaire jusqu'en arrière des corps mamillaires. Par contre, chez 6 chiens hypophysoprives, l'hypertrophie compensatrice de la thyroïde fit défaut. Chez ces animaux, un à deux mois après la thyroïdectomie subtotale, l'aspect glandulaire et la hauteur de l'épithélium furent identiques à ce qu'ils étaient avant l'opération.

La hauteur de l'épithélium vésiculaire est surtout caractéristique. Chez les animaux témoins elle mesurait 4,85 à 5,94 μ avant l'opération, un à deux mois plus tard elle atteignait 9,1 à 16,3 μ .

Chez les chiens sans hypophyse, avant l'intervention, la hauteur de l'épithélium égalait 3 à 3,8 μ , un mois plus tard: 3,2 à 4 μ , selon le graphique suivant:



*Hauteur de l'épithélium vésiculaire thyroïdien des chiens:
hypophysoprives, témoins, à tuber lésé*

Colonne en blanc: au moment de la thyroïdectomie subtotale.

Colonne rayée: un mois plus tard.

Colonne noire: deux mois après l'intervention.

L'absence d'hypertrophie de la thyroïde chez les chiens hypophysoprives ne peut être attribuée au traumatisme crânien ou tubérien ou à la destruction du lobe postérieur, car ce fait se produit après ces opérations. Elle est due à l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse. Chez un chien qui possédait encore un fragment bien conservé de ce lobe (de 2,5 sur 1 et 1,5 millimètres), la glande thyroïde présentait une hypertrophie compensatrice analogue à celle des témoins.

L'injection dans le péritoine d'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse (préparé en 1931 par EVANS et SIMPSON), pendant 6 jours à la dose de 10 cc. produisit une hyperactivité de la thyroïde des chiens privés d'hypophyse: les expérimentateurs constatèrent une réabsorption de la colloïde, qui devint

fluide et vacuolisée; l'épithélium s'accrut en hauteur de 3-3,2 μ à 5-6 μ .

Après l'ablation subtotale de la thyroïde, et un mois plus tard, extraction d'un des fragments; on injecta l'extrait d'anthypophyse. Le fragment thyroïdien restant présenta une réaction hypertrophique nette. Il est évident que l'hypertrophie compensatrice de la thyroïde ne se produit nettement que sous l'influence de la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse.

Deux éventualités se présentent: l'insuffisance thyroïdienne partielle stimule la production de substance excito-thyroïdienne par l'hypophyse; ou la réaction thyroïdienne exige (pour se produire) un stimulus nutritif conditionné par l'hypophyse et non spécifique.

Ce dernier point de vue est appuyé par l'argument suivant: l'hypophysectomie entrave la croissance générale et provoque l'atrophie de plusieurs glandes: les gonades, la thyroïde, les parathyroïdes, la cortico-surrénale, etc.

Enfin, des actions nutritives non spécifiques accompagnées d'une action spécifique peuvent intervenir. Donc l'hypophysectomie empêche l'hypertrophie compensatrice de la thyroïde par suite de l'insuffisance du lobe antérieur d'hypophyse; le traumatisme, la lésion du tuber et l'ablation du lobe postérieur ne jouent aucun rôle.

b) *L'iode thyroïdien des animaux privés d'hypophyse.* — B.-A. HOUSSAY, A. BIASOTTI et P. MAZZOCCO ont dosé l'iode de la thyroïde de 12 chiens hypophysoprives et de 12 témoins (67). Les glandes

étaient traitées par un égal volume de potasse à 60 %, calcinées à 480° dans un four électrique gradué. On lavait le charbon à l'eau, on le calcinaît à nouveau, on lavait les cendres; les eaux de lavage étant ensuite évaporées, on pratiquait 7 extractions consécutives (chacune avec 10 centicubes d'alcool), on évaporait et on dissolvait dans l'eau. Une partie de la solution aqueuse était acidifiée par l'acide sulfurique (en prenant le rouge de méthyle comme réactif), oxydée par de l'eau de brome sèche; on évaporait, on ajoutait 6 gouttes d'iodure de potassium à 2,5 %; puis on dosait l'iode par l'hyposulfite de sodium en présence d'amidon.

Ces méthodes colorimétriques et volumétriques fournirent des résultats concordants. Les poids des thyroïdes et leur teneur en iode sont assez variables, cependant les moyennes des statistiques indiquent pour les chiens hypophysoprives un moindre poids de la glande thyroïde.

La quantité totale d'iode est identique pour les deux lots de chiens; mais, par contre, la quantité d'iode pour 100 grammes est plus forte chez les animaux hypophysoprives. Chez ces derniers, elle égale 99 milligrammes, alors que chez les témoins elle équivaut à 68 milligrammes seulement.

La quantité moyenne d'iode thyroïdien des chiens privés d'hypophyse s'élève à 111 milligrammes; seuls, les trois chiens hypophysoprives, dont la survie fut la plus courte (32, 33, 34 jours), possédaient les plus faibles quantités d'iode: 67, 48, 49 milligrammes pour 100 grammes de thyroïde.

Il y a généralement une relation inverse entre le poids des thyroïdes et le taux de l'iode thyroïdien. Chez les hypophysoprives, il y a une atrophie marquée de l'épithélium et du stroma (pauvres en iode), tandis que la collöide, riche en iode, est conservée.

c) *L'iode sanguin des animaux sans hypophyse.* — B.-A. HOUSSAY, P. MAZZOCCO et A. BIASOTTI ont étudié l'iode sanguin de 25 chiens témoins, chez 21 hypophysoprives, 6 à tuber lésé, 4 sans lobe postérieur et enfin, chez 6 chiens témoins sains (68).

Ils ponctionnèrent la veine jugulaire externe et dosèrent l'iode du sang retiré de la manière suivante: 20 centimètres cubes du sang prélevé furent calcinés dans une étuve électrique réglée à 480°; les expérimentateurs utilisant l'eau de brome fraîchement préparée, prirent un centi-cube de la solution contenant 2/10 cc. de brome et 100 cc. d'eau; 3 heures après ils chauffèrent au bain-marie pendant une heure leur préparation et terminèrent leurs expériences suivant la technique de LEITCH et HENDERSON, employée pour les dosages de l'iode.

Dans les dosages de l'iode sanguin normal des chiens, les expérimentateurs obtinrent: 7,8 à 35 microgrammes pour 100 centimètres cubes (17 en moyenne). HUDSON, en 1922, trouva 7,9 microgrammes; KENDALL et RICHARDSON, en 1925, 13 microgrammes; CHEYMOL et GLEY en 1925: 9,6 microgrammes; STURM, en 1928, obtint une valeur de 15,2 microgrammes. Tous ces dosages étaient pratiqués chez des chiens sains.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES EXPÉRIENCES (67)

Chiens

Nos des chiens	HYPOPHYSOPRIVES				TÉMOINS			
	Poids (en kilogr.)	Survie (en jours)	Thyroïdes (poids en gr.)	Iode en milligr. Dans les thyroïdes	Poids (en kilogr.)	Thyroïde (en gr.)	Iode en milligr. Dans les thyroïdes	Pour 100 gr. de thyroïde
132	9,1	120	0,55	0,43	73	0,800	0,56	70
115	10	156	0,60	0,45	75	4,410	2,33	53
122	6,2	118	0,53	0,93	117	3,100	1,89	61
136	6,6	81	0,83	1,53	185	1,380	0,62	45
168	7,2	32	0,95	0,64	67	0,820	0,29	35
118	11,4	116	0,83	0,83	101	1,310	0,99	76
153	10,8	33	3,08	1,47	48	1,710	0,97	57
125	13,5	60	1,80	1,65	92	1,140	0,68	60
117	10	34	0,60	0,29	49	1,510	0,50	33
145	8	65	0,68	0,68	100	2,100	1,80	90
143	9,7	48	0,68	1,84	110	1,500	1,70	115
143	11	110	1,50	1,80	120	1,650	2,10	128
			1,13	1,12	99	1,820	1,20	68

La lésion tubérienne a moins fréquemment donné d'élévations initiales; des valeurs normales furent finalement observées. Vingt jours après l'extirpation du lobe postérieur, de l'hypophyse (le lobe antérieur étant conservé), on trouva 33, 23, 28 et 35 microgrammes d'iode pour 100 cc. de sang. L'augmentation de l'iodémie ne paraît pas due au simple traumatisme: 14 jours après une opération complète, sans atteinte de l'hypophyse, on obtint: 11, 17, 23 et 19 microgrammes, c'est-à-dire des chiffres normaux d'iode.

Après hypophysectomie, une phase d'hyperactivité thyroïdienne, constatable à l'examen histologique, s'installe pendant quelques jours. Les expérimentateurs n'ont pas étudié l'état de la thyroïde pendant ce stade chez les chiens à tuber lésé ou privés de lobe postérieur (68).

Plus tard, chez les animaux hypophysoprives, des modifications constantes de la thyroïde interviennent: l'épithélium s'aplatit, les zones actives disparaissent. Ces altérations d'hypofonctionnement manquent chez les chiens dont le tuber est lésé et chez ceux dont on a extirpé le lobe postérieur. Il semble bien que l'on doive attribuer l'hyperiodémie initiale à l'hyperthyroïdisme transitoire, et l'iodémie normale, ou basse, tardive, à l'hypothyroïdisme définitif des chiens hypophysoprives.

Cette variation de l'iodémie se produit seulement chez des chiens privés d'hypophyse, car nous verrons (dans l'étude des expériences de thyroïdectomie) qu'elle n'existe pas en l'absence de thyroïde.

MICROGRAMMES D'IODE DANS 100 CC. DE SANG

Chiens hypophy- soprives	Poids (en kilog.)	Nombre de jours après l'opération	Microgrammes d'iode	
			avant les injections d'extraits	après d'hypophyse
N° 311	9	40	21,1	69,6
N° 315	8,5	36	21,1	38,0
N° 317	8	34	18,8	48,5

d) *Le métabolisme basal des animaux hypophyso-prives.* — En clinique, dans les 2/3 des cas de déficience pituitaire, le métabolisme basal subit une diminution; chez 46 % des acromégaliques, le métabolisme est, au contraire, augmenté.

WINTON et HOGGEN, en 1933, observèrent une diminution inconstante du métabolisme basal des batraciens. Chez les rats privés d'hypophyse, FOSTER et SMITH, en 1926, PUTNAM, en 1927, notèrent une diminution de 30 à 50 % du métabolisme.

Argentina ARTUNDO étudia le métabolisme basal de 8 chiens hypophysoprives (20). L'ablation par voie temporale fut pratiquée. A l'autopsie on vit des restes de *pars tuberalis*. Les chiens furent mis en observation un à quatre mois après l'opération. Alimentés avec 300 à 500 grammes de viande crue par jour, les chiens vécurent dans des cages à 18-20°. Les animaux jeûnèrent pendant 18 heures avant la détermination du métabolisme basal. Au cours de cette évaluation, les chiens, dressés, restaient immobiles, couchés sous une couverture de laine; on intro-

duisit leur museau dans un cône fait de métal et de caoutchouc relié à une bourse pleine d'air (50 à 60 litres); d'autre part, cet appareil communiquait avec un gazomètre dans lequel on devait retrouver l'air de la bourse.

24 déterminations du métabolisme basal furent pratiquées sur 8 chiens hypophysoprives.

Exceptionnellement chez le chien n° 70, le métabolisme était normal; chez les chiens n°s 81 et 103, le métabolisme fut trouvé à peu près normal, et les chiens 80, 93, 44, 47 et 36 avaient un métabolisme diminué. Les diminutions varient de 0 à 32 %. En moyenne totale, l'abaissement est de 15 %: 666 calories par mètre carré et par jour chez les hypophysoprives et 795 calories chez les témoins. Le quotient respiratoire moyen est de 0,73 chez les hypophysoprives comme chez les témoins. Après ingestion de sucre, on remarque la même élévation du quotient respiratoire chez tous les chiens en expérience.

CALORIES PAR JOUR ET PAR MÈTRE CARRÉ
CHEZ LES CHIENS HYPOPHYSOPRIVES (20)

	80	44	93	70	103	81	47	36
Calories	568	607	506	880	751	705	558	667
—	545	612	566	849	756	760	698	592
—	540					799		691
—	580					768		691
—						708		
—						715		
—						710		
Moyennes	558	609	536	864	753	734	628	660

En 1929, GRAFE et GRUNTHAL ont observé une diminution du métabolisme basal chez 8 chiens sur 13. La lésion diencéphalique a agi par l'intermédiaire de l'hypophyse ou d'autres organes. On peut supposer aussi que, chez les animaux privés d'hypophyse, la lésion tubérienne a amené la baisse du métabolisme.

Conclusion: nous avons observé une diminution du métabolisme chez 5 chiens hypophysoprives dans 8 cas observés. La diminution fut de 15 % en moyenne.

HOUSSAY et Argentina ARTUNDO firent des recherches dans le but d'élucider la question suivante: l'action de l'extrait d'hypophyse sur le métabolisme basal dépend-elle de son hormone thyro-stimulante? ou est-elle due à un effet propre, extra-thyroïdien, de cet extrait?

HOUSSAY et ARTUNDO injectèrent chez des chiens hypophysoprives 10 cc. d'extrait alcalin d'Evans et Simpson, dans le péritoine, journellement, pendant 6 jours. Le métabolisme de base fut mesuré avant le traitement puis après la dernière injection. Sur 5 chiens normaux, 4 subirent une augmentation nette du métabolisme basal, de 430 à 594 calories par mètre carré et par jour (466, 594, 475) pendant les jours qui suivirent le traitement. Chez les 2 chiens hypophysoprives, l'augmentation du métabolisme fut assez forte: 303 à 350 calories par mètre carré et par jour; mais le chiffre normal ne fut peut-être pas atteint, car, chez ces chiens, l'hypertrophie thyroïdienne se produit plus lentement.

Les expériences relatées nous montrent que, physiologiquement, l'hypophyse provoque l'augmentation du métabolisme basal par son action tonique sur la thyroïde (21).

B. — *Influence de la castration
sur l'action préhypophysaire thyro-stimulante*

On sait depuis longtemps que des relations existent entre l'hypophyse et les glandes génitales. La préhypophyse exerce sur l'ovaire une action stimulante spécifique par l'intermédiaire d'une hormone particulière. Les troubles de la fonction ovarienne retentissent sur l'hypophyse.

Après la castration, chez des mammifères, on a noté une augmentation de volume de l'hypophyse et, en même temps, des modifications structurales avec apparition de cellules particulières. En 1930, MOORE et PRICE ont exposé de suggestives expériences: ils ont administré, à des animaux mâles ou castrés, de la folliculine seule ou combinée à de l'extrait hypophysaire ou testiculaire; ces auteurs établissent de la sorte l'inhibition par l'hormone sexuelle, de la sécrétion d'un principe préhypophysaire stimulant la production de cette hormone même. D'autre part, le titrage physiologique, dans le milieu intérieur, de la thyro-stimuline préhypophysaire (nous l'avons exposé antérieurement), apporte une donnée objective sur le fonctionnement de la préhypophyse.

Max ARON a montré que les jeunes cobayes de moins de 230 grammes possèdent une thyroïde en

inactivité à peu près complète et que la recherche de l'hormone préhypophysaire dans le sang ou l'urine de ces animaux, reste presque totalement négative. M. ARON et J. BENOÎT se sont demandé si, à cet égard, une transformation ne pourrait être provoquée par l'ablation des gonades chez ces jeunes cobayes (15). Des cobayes mâles et femelles de 150 à 200 grammes ont été castrés et, après des délais divers, ont été sacrifiés. Leur sérum sanguin a été injecté à d'autres cobayes normaux du même âge, à la dose de 3 à 4 centimètres cubes. Trois jours après, la thyroïde du cobaye castré était encore inactive, et son sérum sanguin, administré à un témoin, ne provoquait, après 24 heures, aucune stimulation thyroïdienne. Au bout de 5 à 7 jours, les auteurs observèrent des signes très discrets de résorption de la colloïde au centre de la glande chez le castrat (mâle et femelle). En même temps le sérum de l'animal castré détermina, chez le jeune cobaye auquel on l'injecta, une réaction thyroïdienne. Cette réaction, 24 heures après l'injection, apparut plus intense que chez le donneur. Après un délai de plusieurs jours, la thyroïde de l'animal castré offrait constamment l'image d'une activité assez vive, de l'ordre de celle suscitée au même stade par l'injection de un milligramme environ de préhypophyse fraîche de bœuf. Le sérum de ce cobaye, administré à un témoin, déclencha une vive réaction d'hyperfonctionnement thyroïdien. M. ARON et J. BENOÎT ont cherché à confirmer ces résultats. A plusieurs reprises ils ont fait l'expérience suivante : ils recueillirent l'urine d'un

jeune cobaye, mâle ou femelle, et l'injectèrent à la dose de 15 cc., en 3 fois, à un autre animal de même âge. Chez ce dernier, la réaction thyroïdienne fut minime ou nulle.

Aussitôt après, l'animal donneur fut castré, et, 8 jours plus tard, avant le stade où l'hormone préhypophysaire devient décelable dans le milieu intérieur, dans les conditions normales, son urine fut administrée, aux mêmes doses, à un animal témoin. L'injection, dans ce dernier cas, provoqua constamment une forte réaction thyroïdienne.

De cette série d'expériences se déduisent les conclusions suivantes (15):

1° La castration fait apparaître dans le milieu intérieur, chez de jeunes cobayes mâles ou femelles, un taux notable d'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde à un stade où, normalement, le titrage physiologique de cette hormone demeure négatif, ou presque. La thyroïde de l'animal castré présente corrélativement une assez vive activité, alors que la glande de l'animal normal offre toujours, à cette période, l'image d'un repos fonctionnel presque total.

2° La sécrétion interne des gonades est à même, à cette époque, soit d'inhiber l'excrétion de l'hormone préhypophysaire envisagée, soit d'en empêcher l'influence sur la thyroïde.

3° A ce stade, les gonades n'étant pas encore mûres, l'effet enregistré dépendrait d'une hormone génitale déjà déversée dans le milieu intérieur avant la maturité sexuelle.

J. BENOÎT et M. ARON ont également étudié l'influence de la castration chez le coq et le canard mâles, à des époques différentes de l'année, et sur des animaux de tous les âges (16). Leur technique consistait à injecter 4 centimètres cubes de sérum de sujets normaux et de sujets castrés depuis un temps variable, à de jeunes cobayes dont les thyroïdes n'ont pas encore subi l'influence de la préhypophyse et présentent une activité glandulaire nulle.

L'étude histologique de l'intensité de la réaction thyroïdienne nous renseigne sur la teneur en hormone hypophysaire active du sérum d'oiseau. Ce test est le seul employé pour apprécier les expériences suivantes: M. ARON et J. BENOÎT utilisèrent dans leurs recherches, d'une part 22 coqs normaux et 22 castrats, d'autre part 8 canards normaux et 4 castrats. Ils obtinrent les résultats suivants:

1° Pour le coq, le sérum sanguin des castrats tués au printemps, de mars à juin, est nettement plus actif, plus de deux fois, en moyenne, sur la thyroïde du jeune cobaye, que celui des sujets normaux.

Au contraire, lorsque des animaux sont tués en juillet, octobre ou novembre, l'épreuve de la thyroïde ne révèle pas de notables différences entre les deux catégories d'animaux.

2° La teneur du sang en principe actif sur la thyroïde conserve sensiblement la même valeur, chez les coqs normaux, aux diverses périodes de l'année citées plus haut.

Chez les castrats, au contraire, elle varie notablement. Si on traçait, en fonction du temps, la courbe

représentative de ces fluctuations, on observerait nettement que cette courbe a une allure cyclique, avec maximum au printemps, minimum vers la fin de l'été et au début de l'automne. Le taux de la teneur du sang en principe actif stimulant de la thyroïde est, chez les castrats, double ou triple, comparativement à sa valeur chez les coqs normaux.

3° M. ARON et J. BENOÎT ont comparé cette courbe, établie chez les castrats, à celle des variations de longueur de la crête, elles-mêmes traduisant les variations correspondantes de l'activité hormonique des testicules. Or, en 1929, J. BENOÎT (dans *Archives de Zoologie expérimentale et générale*, t. 69, p. 217) relate ses recherches d'après lesquelles la crête du coq présente des fluctuations saisonnières, tout comme la courbe de la teneur du sang en thyro-stimuline chez les castrats. En effet, les deux courbes présentent des évolutions synchrones, la crête des coqs adultes a son maximum de développement au printemps, époque à laquelle les testicules sont les plus volumineux et les plus actifs, alors qu'elle diminue de longueur vers les mois de juillet, octobre, novembre.

On observe les mêmes faits chez le canard, bien qu'on ne puisse établir, comme chez le coq, le cycle de l'activité hormonique testiculaire sur ce caractère sexuel secondaire spécial: la longueur de la crête. On observe, chez le canard, le cycle saisonnier du testicule, dont les variations se font dans le même sens, mais avec beaucoup plus d'ampleur que chez le coq.

Nous pouvons conclure de ces dernières recherches que :

1° Au printemps, la castration du coq et du canard entraîne, ainsi que chez le jeune cobaye, une augmentation notable, dans le sang, de la quantité du principe excito-sécréteur de la thyroïde. Ce principe étant d'origine hypophysaire, il semble que les testicules diminuent l'influence de la préhypophyse sur la thyroïde, à cette époque.

2° Le taux du principe hypophysaire actif sur la thyroïde est sensiblement constant, au cours de l'année, dans le sang des sujets normaux; il varie, au contraire, considérablement dans le sang des animaux castrés. Ces constatations ont une grande importance dans l'étude de l'influence de la préhypophyse sur la thyroïde; en effet, grâce aux expériences de castration effectuées par M. ARON, on constate qu'il existe un cycle saisonnnier du taux de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde présente dans le milieu intérieur des oiseaux.

Ce cycle saisonnier de la thyro-stimuline est « démasqué » par l'ablation des glandes génitales; or, ce fait concorde avec les expériences de M. ARON chez le cobaye, suivant lesquelles la sécrétion interne des gonades était capable d'inhiber l'excrétion de l'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse, ou d'en empêcher l'influence sur la thyroïde. Les animaux une fois castrés, cette action empêchante des hormones génitales est supprimée et l'on étudie avec plus de précision l'action thyro-stimulante de la préhypophyse.

Il est curieux de noter que le cycle de la thyro-stimuline du sang des animaux présente, de même que l'activité générale des testicules, un maximum au printemps et une diminution sensible en été et en automne (16).

C. — *Expériences de thyroïdectomie*

Nous venons d'étudier successivement l'influence, sur la glande thyroïde: de l'ablation de l'hypophyse, et d'autre part, l'effet de la castration. L'examen des troubles produits par la suppression de la thyroïde, sur la glande pituitaire, nous apportera peut-être de nouveaux arguments en faveur de la thèse que nous défendons. Depuis fort longtemps de nombreux auteurs avaient signalé que la suppression anatomique ou fonctionnelle du corps thyroïde déterminait rapidement une hyperplasie hypophysaire.

Dans l'étude historique, nous avons longuement exposé les opinions et les recherches des anciens auteurs à ce sujet. Nous jugeons inutile d'y revenir une deuxième fois. ARON et ses élèves ont observé une très nette augmentation de la thyro-stimuline dans le sang et l'urine des animaux qui ont subi la thyroïdectomie. ARON a observé la même augmentation chez des malades atteints de myxoédème.

Il ressort de ces faits que l'hypophyse, en cas d'insuffisance ou en l'absence de thyroïde, s'efforcerait de pallier à cette carence en s'hypertrophiant et en augmentant son activité.

L'ACTION EXCITO-THYROÏDIENNE
DE L'HYPOPHYSE DES ANIMAUX THYRÉOPRIVES

Les interrelations entre l'hypophyse et la thyroïde sont évidentes: l'hypophysectomie produit l'hypoplasie ou l'atrophie cellulaire thyroïdienne; l'extrait préhypophysaire provoque l'hyperactivité et l'hyperfonctionnement thyroïdien; la thyroïdectomie engendre l'hypertrophie de l'hypophyse.

B.-A. HOUSSAY, A. NOVELLI et R. SAMMARTINO (73) pratiquèrent la thyroïdectomie chez des rats mâles de 200 grammes; un mois et demi après l'intervention, on compara l'action des lobes antérieurs des rats thyroéoprives et des rats témoins, sur le poids et l'histologie de la thyroïde de jeunes cobayes. Chaque jour, pendant 2 jours, on injecta dans le péritoine du cobaye l'extrait d'un lobe antérieur et demi d'hypophyse de rat éthyroïdé; on sacrifia le cobaye le troisième jour; les thyroïdes furent fixées, coupées et colorées selon la méthode habituelle.

Les poids des thyroïdes de 10 cobayes témoins, de 140 à 230 grammes (176 gr. en moyenne), varièrent de 23 à 41 milligrammes (30 mgr. en moyenne); dans la colloïde on observa de rares vacuoles. Après les injections de préhypophyse au cobaye, on remarqua une hyperactivité assez intense de la thyroïde, car, selon ARON, l'hypophyse du rat a une action thyroé-stimulante très intense sur la glande thyroïde du cobaye.

Après des injections de 165 à 215 grammes d'hypophyse de rat normal à des cobayes, le poids

de leur thyroïde augmenta de 43 milligrammes en moyenne; les thyroïdes de 7 cobayes sur 9 pesèrent plus de 40 milligrammes.

Après des injections d'hypophyse de rat éthyroïdé à des cobayes (150 à 200 grammes d'extrait), le poids de la thyroïde s'éleva de 34 milligrammes en moyenne; les thyroïdes de 3 cobayes sur 9 pesèrent plus de 40 milligrammes. L'augmentation de poids, plus que l'histologie, nous montre l'action plus intense de l'hypophyse des animaux témoins.

A chaque cobaye jeune, NOVELLI et SAMMARTINO injectèrent 3 cc. de sérum par jour pendant 2 jours. Le troisième jour, les animaux furent sacrifiés. Les thyroïdes des cobayes injectés avec du sérum normal pesaient de 34 à 42 milligrammes; celles des animaux traités par le sérum des rats éthyroïdés, pesèrent de 25 à 47 milligrammes.

Chez des cobayes de 400 à 600 grammes, on pratiqua la thyroïdectomie totale; un mois plus tard, on compara l'action de leur lobe préhypophysaire à l'effet produit par la glande des cobayes témoins. Les injections furent pratiquées dans le péritoine des jeunes cobayes; pendant deux jours, on injecta l'extrait de trois lobes de préhypophyse fraîche; le troisième jour, on sacrifia les cobayes et on procéda à l'examen de leur thyroïde. Après l'injection de 145 à 220 grammes d'extrait d'hypophyse de cobaye à d'autres cobayes, on ne note aucune augmentation pondérale de la thyroïde (poids: 28 milligrammes en moyenne). Après l'injection de 145 à 200 grammes d'extrait d'hypophyse d'animaux éthyroïdés, le poids

de la thyroïde des cobayes injectés oscilla entre 28 et 44 milligrammes (34 milligrammes en moyenne). A l'examen histologique, les réactions thyroïdiennes étaient légères.

Les expérimentateurs firent d'autres recherches: à 6 chiens ils extirpèrent la thyroïde en totalité, ne laissant en place que les parathyroïdes.

Deux mois plus tard, les chiens pesaient 7 à 9,9 kilogrammes suivant les cas (moyenne: 7-8 kilogr.); le lobe antérieur de l'hypophyse, 23 à 37 milligrammes (moyenne: 31 mgr.); le lobe postérieur, 12 à 20 milligrammes (moyenne: 14 mgr.). 6 autres chiens normaux servirent de témoins. Ils pesaient 5, 8 à 10,7 kilogrammes (7, 8 en moyenne); leurs lobes antérieurs: 17 à 42 milligrammes (30 mgr. en moyenne); leurs lobes postérieurs: 10 à 18 milligrammes (13 mgr. en moyenne).

Les lobes antérieurs frais furent traités par l'acétone, puis desséchés dans le vide, à basse température, sur du chlorure de calcium. Chaque jeune cobaye reçut pendant deux jours une suspension de un milligramme de poudre sèche; le troisième jour, les cobayes furent sacrifiés. Les cobayes injectés pesaient de 130 à 155 grammes; les thyroïdes des animaux traités par l'hypophyse des chiens témoins pesaient 29 à 39 milligrammes; les glandes des cobayes qui reçurent les injections d'extraits préhypophysaires provenant de chiens éthyroïdés pesèrent 30 à 31,5 milligrammes.

Ces expériences nous montrent que, après l'ablation de la glande thyroïde, l'activité thyro-stimu-

lante de l'hypophyse antérieure ne subit aucune modification notable.

a) *Le métabolisme basal
des animaux privés de thyroïde*

B.-A. HOUSSAY et Argentina ARTUNDO étudièrent l'action de l'extrait préhypophysaire sur le métabolisme basal des chiens thyroéoprives (75).

Pendant 6 jours de suite ils injectèrent dans le péritoine des animaux 10 cc. par jour d'extrait alcalin de lobe antérieur frais d'hypophyse bovine (extrait d'Evans et Simpson, dont 1 cc. équivaut à 0 gr. 3 de lobe). Le métabolisme basal fut évalué avant le traitement, puis après la dernière injection. Parmi les 4 chiens thyroéoprives en observation, un seul eut une augmentation du métabolisme basal presque normale; on obtint pour ce premier chien 373 calories par mètre carré et par jour; chez le chien n° 2, l'augmentation fut bien moindre:

290, et 140 calories par mètre carré et par jour.

Chez le chien n° 3:

86 calories par mètre carré et par jour.

L'action de l'extrait hypophysaire sur le métabolisme basal, intense chez les chiens témoins normaux, est un peu moindre chez les hypophysoprives, mais chez les animaux thyroéoprives, elle est faible ou nulle.

b) *L'iodémie des animaux thyroéoprives*

L'augmentation de l'iodémie sous l'influence des extraits d'hypophyse antérieure n'a pas lieu en l'absence de la thyroïde.

Voici le tableau récapitulatif des résultats obtenus par HOUSSAY dans ses expériences de thyroïdectomie (75):

Nos des chiens	Poids (en kilog.)	Nombre de jours après l'opération	Microgrammes d'iode dans 100 cc. de sang	
			Avant les injections	Après les injections
1	9,4	181	19	9,5
2	13,4	158	17,9	21,2
4	8,5	178	21,2	7,8
6	12,1	195	22,8	11,7
8	8,0	112	14,6	9,5
9	8,5	3	29,5	3,7
10	5,5	3	23,2	13,1

Chaque jour, on a injecté dans le péritoine de l'animal en expérience 10 centimètres cubes d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf, pendant 6 jours.

L'iode fut dosé dans le sang de la veine jugulaire prélevé au début et à la fin du traitement à l'extrait d'hypophyse. L'iodémie n'augmenta pas après ce traitement chez les chiens thyrooprives; au contraire, elle diminua dans 6 cas sur 7.

On en a conclu que l'augmentation de l'iodémie, observée chez le chien normal ou hypophysoprive, est provoquée par l'hyperfonctionnement thyroïdien sous l'influence de la préhypophyse. Il est certain que la thyroïde règle l'iodémie: la quantité d'iode du sang est accrue par l'augmentation de l'action

thyroïdienne obtenue par l'administration de thyroïde ou par l'injection d'extrait préhypophysaire.

L'hypophyse, de son côté, peut être considérée comme régulatrice de l'iodémie, ceci pour plusieurs raisons :

1° par son effet stimulant de la thyroïde dont elle maintient l'hyperfonctionnement ;

2° par une deuxième action, l'hypophyse fait baisser l'iode sanguin sous l'influence d'un mécanisme encore peu défini : l'iode est-il fixé dans les tissus ou éliminé ? Cette seconde action de l'hypophyse semble être extra-thyroïdienne.

Nous comprendrons mieux, en nous basant sur ces constatations, certains faits connus :

La thyroïdectomie laissant prédominer la deuxième action de l'hypophyse (extra-thyroïdienne), une diminution de l'iodémie en résulte, alors que l'extrait préhypophysaire stimule la thyroïde et augmente l'iodémie.

Après l'hypophysectomie, la deuxième action est supprimée d'office, ce qui explique l'augmentation initiale de l'iodémie durant 45 à 60 jours ; ensuite l'atrophie thyroïdienne abaisse l'iodémie à un niveau normal bas. L'injection d'extrait antéhypophysaire aux chiens thyroïdoprives provoque la deuxième action, d'où baisse de l'iodémie.

Ces expériences nous fournissent une nouvelle preuve de l'action stimulante de la glande pituitaire sur la thyroïde.

HOUSSAY, MAZZOCCO et BIASOTTI firent d'autres expériences de thyroïdectomie partielle : ils préle-

vèrent le sang d'un groupe de chiens et pratiquèrent, sous l'anesthésie à l'éther, l'extirpation d'un lobe thyroïdien (75).

Après 2 à 6 jours de traitement à l'extrait préhypophysaire, ils firent une deuxième prise de sang et enlevèrent l'autre lobe thyroïdien. Chez des témoins traités de même (mais n'ayant pas reçu d'extrait d'hypophyse), on trouva une augmentation nette de l'iodémie.

Chez les chiens injectés, elle fut plus forte encore dans le deuxième échantillon de sang, l'iode total pour 100 centimètres cubes de sang jugulaire varia entre 29 et 122 microgrammes. L'injection d'extrait préhypophysaire renforça l'élévation de l'iodémie produite par la simple thyroïdectomie unilatérale.

Cette augmentation de l'iode du sang accompagne la diminution de l'iode thyroïdien et l'hyperactivité histologique de la thyroïde, après les injections d'extrait antéhypophysaire.

Toutes ces modifications sont semblables à celles constatées dans la maladie de Basedow.

Nous avons démontré antérieurement que le lobe antérieur de l'hypophyse est nécessaire au développement et au maintien anatomique et fonctionnel de la thyroïde. L'hypophyse joue aussi un rôle dans la régulation de l'iodémie et probablement dans tout le métabolisme de l'iode.

c) *L'iode thyroïdien des animaux thyroïdoprives*

A une série de 8 chiens, HOUSSAY et ses collaborateurs extirpèrent un lobe thyroïdien, puis, après quelques injections de préhypophyse, l'autre lobe fut aussi enlevé (73).

Chez 3 témoins on trouva une augmentation moyenne de l'iode de 86 % au-dessus du taux initial. Chez les chiens injectés, le second lobe présenta une augmentation moyenne de 41 % (plus faible que chez les témoins). Ainsi le pourcentage d'iode de 67 milligrammes pour 100 grammes de thyroïde (chez 35 témoins), baissa à 47 après les injections de préhypophyse, et monta à 99 chez les chiens hypophysoprives.

Donc, l'injection d'extrait préhypophysaire diminue le pourcentage d'iode de la thyroïde et entrave son augmentation consécutive à la thyroïdectomie unilatérale.

D) *Expériences de thyroïdectomie
et d'hypophysectomie combinées*

Leur répercussion:

Sur le métabolisme basal.

Dans les expériences de HOUSSAY décrites plus haut (76), le métabolisme basal de 7 chiens thyroïdectomisés puis privés d'hypophyse fut évalué. Les valeurs moyennes du métabolisme furent de 622 calories par mètre carré et par jour; on obtint les mêmes résultats avec 7 chiens qui n'avaient subi que la thyroïdectomie (610 calories). Le pouls basal des

animaux thyro-hypophysectomisés baissa: 63 pulsations par minute contre 70 chez le chien normal. Les poids ne varièrent pas et les températures rectales restèrent les mêmes. L'action de l'extrait d'hypophyse antérieure est nulle chez ces animaux, elle est sans effet sur le métabolisme basal; les injections augmentent très peu le nombre des pulsations des chiens thyro-hypophysoprives (augmentation de 1, 6, 4). Seule l'ingestion de thyroïde produit des symptômes plus intenses que l'administration de préhypophyse: élévation du métabolisme, accroissement du nombre des pulsations et des respirations, augmentation de la température.

L'absence habituelle de ces effets chez les chiens thyro-hypophysoprives, nous montre bien qu'ils peuvent s'exercer uniquement par l'intermédiaire de la glande thyroïde.

CONCLUSION DE L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Le but de cette étude expérimentale est la mise en évidence du rôle stimulant de l'hypophyse vis-à-vis de la thyroïde.

La préhypophyse contrôle le fonctionnement thyroïdien par voie humorale, en sécrétant une hormone thyro-stimulante spécifique. Or, les injections d'extraits d'hypophyse produisent des signes d'hyperactivité histologique, l'augmentation du volume et du poids de la glande thyroïde (selon l'argumentation histophysiologique).

Les arguments biologiques nous font connaître l'hormone spécifique préhypophysaire et ses différentes propriétés.

Divers symptômes d'hyperthyroïdie chronique sont créés par les injections d'extraits préhypophysaires : augmentation du métabolisme de base, de l'iodémie ; diminution de l'iode thyroïdien ; augmentation de la résistance à l'intoxication par l'acétonitrile ; apparition de la triade : tachycardie, irritabilité, amaigrissement, accroissement de la sensibilité à l'anoxémie ; production de l'exophtalmie ; augmentation de la diurèse.

En dernier lieu, les expériences de physiologie expérimentale apportent de nouveaux arguments en faveur de cette thèse :

L'hypophysectomie provoque l'hypoactivité thyroïdienne avec perte de poids et signes histologiques nets d'hypofonctionnement.

La castration influence l'action thyro-stimulante de la glande pituitaire.

Au cours des expériences de thyroïdectomie partielle ou totale, l'hypophyse augmente d'activité, elle s'efforce de pallier à la carence thyroïdienne.

Les injections d'extraits hypophysaires pratiquées après les expériences de thyroïdectomie partielle, provoquent : l'augmentation de l'iodémie, la diminution de l'iode thyroïdien, l'hyperactivité thyroïdienne.

DEUXIÈME PARTIE

Considérations Cliniques

INTRODUCTION

La transposition des faits biologiques et expérimentaux sur le plan clinique présente un vif intérêt. Les faits biologiques établis définitivement sont-ils applicables au mécanisme de l'hyperthyroïdie observée chez l'homme ?

La mise en évidence d'une participation hypophysaire dans les syndromes cliniques d'hyperthyroïdie serait un appoint important pour mieux comprendre la physiopathologie de cette hyperthyroïdie et en modifier les directives thérapeutiques.

L'hyperthyroïdie a été pendant très longtemps considérée comme un syndrome monoglandulaire, d'essence purement thyroïdienne.

Mais, depuis quelques années, une évolution se fait dans les idées concernant cette affection. MM. LABBÉ, AZERAD et G. DREYFUS (89) font remarquer que la suractivité thyroïdienne n'explique pas tous les symptômes observés dans l'hyperthyroïdie. Pour ces auteurs, le syndrome basedowien classique traduit les manifestations de l'hyperthyroïdie et celles de l'hyper-sympathicotonie.

Les troubles sympathiques du Basedow (vasomoteurs, sécréteurs, psychiques ou nerveux), de même que l'exophtalmie, ne sont pas d'essence thyroïdienne.

Ces symptômes résistent au traitement dirigé contre l'hyperthyroïdie, mais peuvent être améliorés par les médicaments sympatholytiques. Les alcaloïdes du groupe de l'yohimbine n'ont aucun pouvoir sur l'hyperthyroïdie, mais leur action est manifeste sur les autres symptômes basedowiens (l'exophtalmie notamment). Pour M. LABBÉ et G. DREYFUS, l'hyperthyroïdie n'est plus un syndrome monoglandulaire, car au trouble thyroïdien sécrétoire, s'ajoute une symptomatologie neuro-végétative.

D'autres auteurs tendent à incriminer dans certaines conditions la suractivité hypophysaire dans le déterminisme de certaines hyperthyroïdies.

P. MERKLEN et E. ARON (110) ont montré que, parmi les syndromes hyperthyroïdiens, certains peuvent être rattachés à une origine hypophysaire. ZIMMERN (149) rapporte que l'irradiation de l'hypophyse a été conseillée par BORAK dans les hyperthyroïdies de la ménopause et que Anna JUGENBURG a réuni quelques cas où cette localisation a réduit la tachycardie et le métabolisme basal chez les femmes âgées.

M. le Professeur DROUET, par ses travaux personnels relatés plus loin (45), a mis en évidence le rôle de l'hypophyse dans la maladie de Basedow et montre que celle-ci est un syndrome *biglandulaire* où l'on rencontre à la fois: Hyperpituitarisme et Hyperthyroïdie.

RIVOIRE (123) reconnaît que « de nombreux et impressionnants arguments plaident en faveur de l'origine hypophysaire de la maladie de Basedow, qui serait « une réaction thyroïdienne à une hypersécrétion de thyro-stimuline ».

J. BAUER (25), pense que les états d'hyperthyroïdie ont un point de départ variable. « La glande thyroïde est intercalée dans un système de mécanismes régulateurs des fonctions vitales. Elle fonctionne en dépendance avec d'autres glandes endocrines, surtout l'hypophyse, dont le lobe antérieur excite sa fonction par son hormone thyroïdienne, et est réfrénée elle-même par l'ovaire.

En outre, la fonction de la thyroïde est réglée par le système nerveux végétatif. Les nerfs sympathique et parasympathique exercent leur influence sur la décharge de l'hormone thyroïdienne (cas d'hyperthyroïdie après une émotion forte ou en connexion avec des crises psychiques).

« Dans certaines conditions, l'hypophyse peut déterminer l'hyperfonctionnement de la thyroïde chez des personnes disposées à l'hyperthyroïdie par leur constitution ou par la réunion de facteurs exogènes prédisposants (maladies infectieuses ou émotions psychiques graves) et surtout par la coexistence de plusieurs facteurs ».

BAUER observe l'évolution d'une hyperthyroïdie à une phase de la vie où un hyperfonctionnement physiologique de l'hypophyse va s'établir (cas de l'âge critique).

ROUSSY et MOSINGER (126) rappellent que l'hypophyse fait partie, à l'instar d'autres glandes endocrines, d'un complexe neuro-glandulaire dans lequel l'hypothalamus représente un centre supérieur du système végétatif, où l'hypophyse commande par ses hormones aux autres glandes à sécrétion interne.

E. MERLE, G. PETIT et M. PRELLE (112) ont comparé l'hypophyse à une véritable « plaque tournante » de tout le système neuro-hormonal végétatif.

ROCH (124) a mis, en cause l'action constrictive directe de l'extrait de lobe postérieur et l'intervention des hormones sécrétées par le lobe antérieur, qui augmentent les sécrétions, à effets hypertensifs, de la surrénale, de la thyroïde et peut être des gonades.

J. WAHLBERGH (145) décrit sous le nom d'asthénie grave hypophyséogène un syndrome observé par lui chez quelques adolescents, qui rappelle, en petit, la maladie de Simmonds. L'auteur émet l'hypothèse que l'insuffisance thyroïdienne de l'hypophyse est à la base de cette affection.

Dans les vingt-deux cas de maladie de Dercum que rapportent MM. MERKLEN, ARON, ISRAEL et JACOB (111), le test hypophysaire, dont la technique a été établie par M. ARON, fut nettement positif.

Actuellement on attribue de plus en plus à l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse antérieure une action causale dans les manifestations considérées autrefois comme primitivement thyroïdiennes; L. JUSTIN-BEZANÇON (82) signale que seuls certains extraits thyroïdiens de l'hypophyse sont capables de provoquer l'exophtalmie expérimentalement.

R. BASTENIE (24) réserve une place prépondérante à l'hypophyse dans la production de l'hyperthyroïdie. Nous allons donc maintenant étudier les arguments qui permettent de mettre en évidence ou de suspecter l'intervention de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie et d'en apprécier la part plus ou moins prépondérante.

CHAPITRE PREMIER

ARGUMENTS TIRÉS DE CERTAINS FACTEURS ET DE CERTAINS SYMPTÔMES DE L'HYPERTHYROIDIE

Un certain nombre de conditions déterminantes et des symptômes accessoires de la maladie de Basedow peuvent être interprétés comme liés à une perturbation fonctionnelle du système hypophysotubérien.

Sans attribuer à cette série de symptômes une valeur exagérée, nous pouvons malgré tout les considérer comme des arguments utiles à la thèse que nous défendons.

A. — AGE

Chez l'enfant, G. DREYFUS (41) remarque que l'hyperthyroïdisme frappe deux fois plus souvent les petites filles que les garçons. Dans le jeune âge, les cas d'hyperthyroïdisme sont très rares ; or, à cette période de la vie, l'hypophyse n'est pas encore entrée en activité.

L'apparition de la maladie de Basedow est rare aux deux périodes extrêmes de la vie : enfance et vieillesse. A ces époques la glande pituitaire, la thyroïde et les glandes génitales sont en hypofonctionnement.

B. — SEXE

Chez l'homme, l'hyperthyroïdie n'est pas d'observation courante.

Dans sa thèse, G. DREYFUS (41) donne le tableau récapitulatif de 194 cas d'hyperthyroïdie; nous y notons 184 femmes contre 10 hommes.

La maladie de Basedow se rencontre beaucoup plus fréquemment chez la femme que chez l'homme. Cette fréquence peut aisément s'expliquer: chez la femme, la glande pituitaire a de nombreuses occasions d'entrer en suractivité: à l'occasion de la puberté, de la menstruation, de la grossesse, de la ménopause et des troubles utéro-ovariens.

Au moment de la *puberté* (de même qu'aux environs de la ménopause), on constate un assez gros pourcentage de cas d'hyperthyroïdie. Il en est ainsi chez les jeunes filles mal réglées qui ont une insuffisance ovarienne manifeste au moment de la puberté [MUELLER, POTOZKI, (41)].

L'aggravation prémenstruelle des troubles basedowiens (volume du goître et surtout symptômes fonctionnels) est conditionnée par une poussée thyroïdienne, car il y a élévation du métabolisme basal.

Pendant la menstruation, chez toutes les femmes, un léger degré d'hyperthyroïde s'établit.

WAKEHAM, SHELL, FORD, ROWE ont trouvé chez les basedowiennes, un métabolisme basal légèrement accru et parfois d'autant plus accentué que les règles deviennent plus abondantes et plus douloureuses.

Pendant la grossesse, l'hypophyse est en suractivité; elle se modifie *histologiquement* (30). La glande pituitaire augmente de volume et de poids pendant la gestation. Suivant COMTE (1898), le poids moyen de la glande passe de 0 gr.480 à 0 gr. 911 à la fin de la grossesse; suivant ERDHEIM et STUMME (1901), le poids moyen de l'hypophyse est de 0 gr. 665 chez la nullipare et atteint 0 gr. 847 chez la primipare (30).

Cette augmentation pondérale est due en grande partie à une hyperplasie cellulaire. La réaction de grossesse correspond à une éosinophilie du lobe antérieur. ERDHEIM et STUMME ont insisté sur l'augmentation du nombre et du volume des cellules principales qui atteindraient jusqu'à 80 % du nombre total des autres cellules hypophysaires (1909) « elles deviendraient des « Schwangerschaftszellen » ou cellules de grossesse, caractérisées par un noyau volumineux et clair, un cytoplasme abondant, finement granuleux et assez éosinophile. « Mais, dans l'ontogénèse, les cellules prennent naissance par transformation de cellules principales, et il semble que les cellules de gestation des auteurs sont des cellules éosinophiles jeunes » (30).

Pendant la gestation, l'hypophyse se modifie *physiologiquement*. M. LÉVY, dès la troisième semaine, enregistre une élévation du métabolisme de base. Cette élévation a été étudiée systématiquement dans ses variations évolutives par FRUHINSHOLTZ, PARISOT, ROWE, DAVIS, ALCOTT, MORTIMER (41); cette élévation rend délicate l'exploration de la fonction thyroïdienne chez les femmes enceintes; on ne peut tenir

compte chez elles des variations du métabolisme basal, on a tour à tour invoqué le rôle du fœtus, l'accroissement du travail respiratoire, l'acidose (HASSEBACH). D'autres auteurs ont incriminé le bouleversement endocrinien (Grafe) et surtout les modifications thyroïdiennes avec poussées de toxicose temporaire (DEMOCRITE, GUILLOT, FREUND, W. BERNARD) observées par GUILLAUME dans 50 à 90 % des cas (41).

Pourrions-nous voir, dans ces modifications thyroïdiennes, des poussées d'hyperpituitarisme ? Karl MULLER (113) a recherché la présence de l'hormone thyroïdienne dans le sang des femmes pendant la menstruation et pendant la gestation. L'existence d'une suractivité thyroïdienne pendant la grossesse a été longtemps admise, mais MULLER ne confirme pas cette manière de voir : selon lui, le métabolisme basal n'est pas augmenté, il y a hypoventilation pulmonaire, contrairement à ce qui se passe dans l'hyperthyroïdie.

BOCKELMANN et SHERINGER considèrent qu'il y a, pendant la gravidité, un dysfonctionnement thyroïdien. L'iode sanguin, qui est de 8 microgrammes en moyenne chez un sujet normal (pour 100 grammes) augmente quelque peu pendant la menstruation et atteint 20 microgrammes pendant la gestation.

Ce résultat paraît être en faveur de l'hyperthyroïdisme, sous l'influence de la glande pituitaire, d'après les arguments physiologiques des « données expérimentales ».

EUFINGER et WIESBADER ont constaté que le sang de gestantes normales ou d'éclamptiques, et le sang de

femmes pendant la menstruation, activent la morphogénèse des têtards [tout comme la thyroxine (113)].

Selon MM. COLLIN et BROUHA (30) l'hypertrophie de la thyroïde au cours de la grossesse a été observée depuis longtemps. Chez la femme, elle devient manifeste vers le cinquième ou le sixième mois et elle peut se déceler macroscopiquement dans les trois quarts des cas ; l'augmentation moyenne du poids de la glande serait d'environ 15 grammes.

D'après MM. FRUHINSHOLTZ et PARISOT, les poids absolu et relatif des thyroïdes des lapines gravides dépassent toujours ceux des animaux vierges ; dans un tiers des cas et même davantage, ils doublent.

HEROLD pense que les modifications gravidiques de la thyroïde correspondent bien à une suractivité de cette glande ; avec un quart d'unité-cobaye d'hormone thyréotrope du lobe antérieur, il obtint chez les mâles des transformations histologiques identiques à celles qui caractérisent les cobayes gravides non soumis au traitement. Il conclut que la thyroïde de gestation est bien une glande à activité renforcée (30).

MM. BROUHA et COLLIN trouvent « naturel de rapporter l'hyperplasie thyroïdienne à la suractivité hypophysaire de gestation ».

Chez les femmes ayant eu des grossesses nombreuses et rapprochées, le métabolisme basal est augmenté, comme si l'hypophyse n'avait pas le temps de se reposer.

Outre cette élévation métabolique, on observe parfois le masque acromégalique chez des femmes gestantes : augmentation du volume du nez, des lèvres,

du menton. Cette augmentation n'est peut-être pas très prononcée, mais elle est bien connue. La suractivité hypophysaire est en cause.

Ajoutons, d'autre part, que MM. les Professeurs DROUET et FLORENTIN, après d'autres auteurs, ont constaté chez la femme enceinte, une réaction des mélanophores positive avec les urines (46).

Chez certaines femmes, après la *ménopause*, le métabolisme basal subit une notable élévation. L'hyperthyroïdisme est fréquemment déclenché par la ménopause spontanée ou chirurgicale: VINAY, PARHON et GOLSTEIN, TILMANT, JOUIN, PERRIN et BLUM,, DACHÉ et MARANON, LAEMMER (41): basedowisme de la ménopause.

Six mois après castration, COTTE observe un syndrome basedowien: la thyroïdectomie fait disparaître non seulement l'hyperthyroïdisme, mais encore tous les troubles de la ménopause, dont l'origine thyroïdienne apparaît ainsi démontrée.

Selon APERT, la double ovariectomie est un facteur prédisposant à la maladie de Basedow. Donc la suppression fonctionnelle (normale à 50 ans) ou chirurgicale des ovaires, entraîne une poussée d'activité hypophysaire qui peut ou non retentir sur la thyroïde. Il y a hyperproduction parallèle de gonado et de thyro-stimuline. En effet, des corrélations unissent les gonades et l'hypophyse. On sait que l'hypophyse antérieure exerce une action ovario-stimulante par l'intermédiaire d'hormones spécifiques (123). L'ablation des ovaires de certains animaux augmente la capacité gonado-stimulante de leur glande pituitaire. Chez la

femme, après la castration ou la ménopause spontanée, on trouve constamment dans le sang et l'urine une importante quantité d'hormone gonadotrope (123)

Les relations entre les gonado-stimulines et la folliculine sont comparables à celles qui unissent la thyro-stimuline et la thyroxine, quand il y a hypothyroïdie primitive; toute diminution de la folliculine dans le sang augmente la sécrétion hypophysaire de gonado-stimuline: tout augmentation de la folliculine diminue la production de gonado-stimuline. Dans l'insuffisance ovarienne, les troubles utéro-annexiels, l'hypophyse, par le même mécanisme, entre en suractivité et la production des hormones gonadotropes augmente.

C. — HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Il ressort des nombreuses études cliniques et statistiques, que dans 20 à 25 % des cas environ, il y a une tension élevée dans la maladie de Basedow. BLANCO SOLER et P. BLASCO (136), au cours d'une série d'expériences de contrôle sur une centaine de malades, observèrent une notable élévation du métabolisme basal et une faible augmentation de la tension artérielle.

G. DREYFUS (41), s'appuyant sur les travaux de: P. MARIE, FRANK, CAZÈS, FALCONCINI, STONE, VAUZANT, FEDELI, GROCCO, DONATI, HARRIS, EASON, KYLIN, HASKOVÉE, GROSS, note qu'un certain degré d'hypertension serait de règle.

L'hypertension vraie se rencontre dans 25 % des cas, d'après DAMESHEK, BROOKLYN et MASS (41).

TROELL prétend même que élévation tensionnelle et élévation métabolique sont parallèles et possèdent la même valeur pronostique. L'élévation porte surtout sur la maxima, aussi la pression différentielle est-elle augmentée dans une proportion assez importante. G. DREYFUS cite dans sa thèse une moyenne de 47 % d'élévation de pression différentielle.

Marcel LABBÉ (88) étudiant les relations qui pourraient exister entre l'hyperthyroïdie et l'hypertension artérielle, publie deux observations de maladie de Basedow, avec forte hypertension artérielle 24/9 et 22/13. L'hypertension et l'hyperthyroïdie paraissent au premier abord intimement liées; mais le traitement par l'iode et les rayons X guérit l'hyperthyroïdie et provoque la baisse du métabolisme basal, mais n'influence nullement l'hypertension.

En se basant sur ce résultat thérapeutique, M. LABBÉ arrive à la conclusion suivante: il n'y a aucun rapport entre l'hyperthyroïdie et l'hypertension artérielle. Celle-ci ne serait pas sous la dépendance de la sécrétion thyroïdienne. Elle devrait plutôt être considérée comme liée à la sympathicotomie, car on la retrouve chez les faux hyperthyroïdiens.

Or, on sait depuis longtemps que les extraits hypophysaires sont hypertenseurs.

P. MENDELSON, dans sa thèse (109) a étudié l'hypertension artérielle d'origine hypophysaire. Dans l'étude expérimentale de cette thèse, sont exposés les faits prouvant les propriétés hypertensives des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse. Dans l'étude

clinique, il expose les éléments du diagnostic de l'origine hypophysaire de l'hypertension.

En se basant sur les recherches effectuées par M. le Professeur DROUET, « l'hypophyse interviendrait dans les deux éléments constitutifs de la maladie de Basedow : l'hyperthyroïdie et le syndrome neuro-végétatif », car la présence de l'hormone mélanophoro-dilatatrice dans les urines des basedowiens et le rétrécissement de leur champ visuel témoignent de l'hyperactivité hypophysaire.

C'est pourquoi « M. LABBÉ n'avait trouvé aucune relation entre l'hyperthyroïdie et l'hypertension artérielle. Par sa thérapeutique dirigée uniquement contre le facteur thyroïdien du goître exophtalmique, il n'agissait pas sur le facteur hypophysaire sous la dépendance duquel se trouve au surplus le syndrome neuro-sympathique et l'hypertension ». (109).

M. le Professeur DROUET a publié les observations de deux malades hypertendues, chez lesquelles l'intervention de l'hypophyse était indéniable, et dont la tension artérielle fut ramenée à un taux à peu près normal par la radiothérapie pénétrante sur la selle turcique :

OBSERVATION I

(Résumé. M. le Professeur P.-L. DROUET.

Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.,
séance du 2 février 1933.)

M^{me} Gérard..., 39 ans. Depuis l'adolescence, présente des céphalées fréquentes ; vers l'âge de 30 ans, apparaît du nervosisme, rougeurs intermittentes du visage, du cou, de la poi-

trine; tremblement des mains, palpitations, légère exophtalmie.

En juillet 1930: tension artérielle: 21/12; constante d'Am-bard: 0,718; trace d'albumine; B.-W. négatif dans le sang.

En février 1933: céphalées fréquentes, tremblement des mains, tachycardie (120). Métabolisme basal: + 15,4 %; tension: 210/105; pouls: 120.

Juin 1933: recherche de l'hormone mélanophorotrope dans les urines: réaction positive avec intermittence.

25 juin: examen du champ visuel (D^r ALGAN): champ visuel normal pour le blanc, important rétrécissement pour le rouge et le vert.

Traitement du 17 juin au 30 juillet: six séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse: trois de chaque côté.

Le traitement est bien supporté. Les règles apparaissent le 28 juin en petite quantité, le 11 juillet très abondantes.

Le 19 juillet: sensible amélioration de l'état nerveux. Disparition des palpitations et des bouffées de chaleur. Tension à 175/100.

Le 5 octobre 1933: la céphalée n'existe plus. Très bon état général, plus de fatigue, ni de palpitations. Tension: 16/10.

OBSERVATION II

(M. le Professeur DROUET.

Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 2 février 1934.)

M^{me} Herm..., 49 ans. Aucune maladie notable jusqu'en 1926. A cette date: hystérectomie pour salpingite. Depuis l'opération: apparition de nervosisme et de bouffées de chaleur.

En 1933: apparition d'une céphalée frontale tenace.

Le 4 septembre 1933: céphalée très violente, asthénie, anxiété. Palpitations douloureuses dans la région précordiale. Dyspnée au moindre effort. Fréquentes bouffées de chaleur, grande émotivité. Tremblement menu des doigts. Tension artérielle à 19/10.

Réflexe oculo-cardiaque: 22-20. Pouls à 88, régulier,

Examen du champ visuel (D^r BAUDOT): léger rétrécissement pour les couleurs aux deux yeux et pour le blanc à l'œil gauche.

Le 18 septembre: tension: 195/100; pouls à 84.

Traitement: aucun régime, aucun médicament.

Le 19 septembre: radiothérapie pénétrante de l'hypophyse (D^r HANRIOT): huit séances d'une heure.

Résultats: le 6 octobre, vers la cinquième séance, disparition de la céphalée. A la fin du traitement: disparition des palpitations, des douleurs précordiales, de la dyspnée d'effort. Tension: 155/90.

Le 17 novembre: très bon état général; tension: 150/85 (Vaquez); 16/9 (Pachon).

La malade est laissée sans régime ni thérapeutique. Le bon état général se maintient encore vers la fin de décembre 1933, près de cinq mois après la radiothérapie.

Tous les faits autorisent à incriminer, dans l'hypertension qui existe au cours de l'hyperthyroïdie, le rôle possible de l'hypophyse.

D. — GLYCOSURIE

Marcel LABBÉ, au cours de ses recherches cliniques (84) a remarqué que la maladie de Basedow s'accompagne toujours d'un trouble de la glyco-régulation.

Ce trouble est-il dû uniquement à l'hyperthyroïdie? Les divers traitements de l'hyperthyroïdie:

iodothérapie, interventions chirurgicales, radiothérapie, amènent la guérison des symptômes hyperthyroïdiens et déterminent une amélioration du syndrome diabétique, mais non une guérison (90).

Dans tous les cas où le trouble glyco-régulateur ne s'améliore pas par le traitement antithyroïdien, il est légitime d'incriminer l'intervention d'une hypophyse en suractivité. En effet: de nombreux travaux contemporains ont prouvé que le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone était considérable.

Pour M. le Professeur DROUET « l'hypophyse contribue certainement pour une large part au trouble du métabolisme des hydrates de carbone dans l'hyperthyroïdie et explique vraisemblablement certains cas de diabète grave ou de diabète résistant aux traitements habituels de la maladie de Basedow » (45).

MM. BARRAL et PONTUS (23) ont observé un cas qui s'opposait aux tentatives de traitement de l'hyperthyroïdie par l'insuline: il s'agit d'une basedowienne dont l'état s'aggrava notablement à la suite d'un traitement par injections d'insuline (5 injections à 5 unités), appliqué pour guérir une large brûlure.

Or, nos maîtres: MM. les Professeurs COLLIN, DROUET, WATRIN et FLORENTIN, ont montré comment, expérimentalement, l'insuline provoque la suractivité hypophysaire (147).

Dans l'observation de MM. BARRAL et PONTUS, les injections d'insuline ont porté à un haut degré la suractivité d'une hypophyse déjà peut-être en hyperfonctionnement. L'aggravation de l'état de la malade s'expliquerait par l'intervention de la glande pituitaire.

E) SYMPTÔMES DIVERS

I. — *Exophtalmie*

Après le traitement dirigé contre l'hyperthyroïdie l'exophtalmie ne disparaît pas complètement mais ce symptôme peut être amélioré par les médicaments sympatholytiques (89). Les alcaloïdes du groupe de l'yohimbine n'ont aucun pouvoir sur l'hyperthyroïdie, mais leur action sur l'exophtalmie est manifeste.

L'exorbitisme, impossible à reproduire expérimentalement par l'injection de thyroxine, est obtenue par l'injection de thyro-stimuline. Cette exophtalmie semble être un phénomène hypertuitaire et non hyperthyroïdien: elle résulterait de l'activité directe d'un centre mésencéphalique déclenchée par la thyro-stimuline (134).

II. — *Troubles neuro-végétatifs*

Marcel LABBÉ et ses élèves (89) isolent de la maladie de Basedow les symptômes dépendant de la thyrotoxicose (tachycardie, amaigrissement, élévation du métabolisme basal), de ceux liés aux troubles neuro-végétatifs (troubles sécréteurs), vaso-moteurs, psychiques.

Or, l'hypophyse peut intervenir dans le syndrome neuro-végétatif, car elle est d'une part: sympathicotrope et, d'autre part, elle est en liaison fonctionnelle avec les centres nerveux végétatifs tubériens.

Il existe en clinique le « syndrome para-basedowien » où le syndrome neuro-sympathique s'observe

seul, l'hyperthyroïdie faisant défaut. Le problème du syndrome para-basedowien est étroitement lié à celui du goître exophtalmique. Cet état est caractérisé par : l'aspect clinique du goître exophtalmique, mais les signes de la thyrotoxicose font défaut et le métabolisme basal est normal. Ce syndrome peut exister à l'état pur chez des malades en dehors de toute poussée d'hyperthyroïdie, ou il peut être la séquelle spontanée ou post-thérapeutique d'une maladie de Basedow (45). M. le Professeur DROUET, chez trois malades observées (45) trouve un rétrécissement du champ visuel et constate la présence dans les urines de l'hormone mélanophorotrope = signes d'hyperpituitarisme.

Dans la conception actuellement admise (45):

Maladie de Basedow = hyperthyroïdie et syndrome neuro-sympathique;

Syndrome Para-Basedowien = syndrome neuro-sympathique, sans hyperthyroïdie.

D'après l'étude de M. le Professeur DROUET (45):

Maladie de Basedow = Hyperpituitarisme et hyperthyroïdie;

Syndrome Para-Basedowien = Hyperpituitarisme sans hyperthyroïdie.

« Les deux lésions n'ont comme point commun que le syndrome neuro-sympathique, du point de vue fonctionnel et du point de vue endocrinien, que l'hyperpituitarisme ».

Or, l'intervention de l'hypophyse dans le syndrome neuro-végétatif étant plausible, M. DROUET incrimine l'hyperpituitarisme dans le syndrome Para-basedowien.

CHAPITRE II

SIGNES DIRECTS DE LA SURACTIVITÉ HYPOPHYSAIRE DANS L'HYPERTHYROIDIE

A) RECHERCHE DE LA THYRÉO-STIMULINE

Grâce aux données expérimentales, nous savons que, dans certaines conditions pathologiques, on peut retrouver dans les urines, le sang et le liquide céphalo-rachidien, les principes doués des mêmes propriétés physiologiques que certains extraits d'hypophyse. On identifie ces principes aux hormones de la glande pituitaire; il serait donc logique de les rechercher chez des malades dont on soupçonne l'hyperpituitarisme; la présence de ces hormones mettra en évidence l'hyperfonctionnement glandulaire, car leur recherche est négative chez le sujet sain.

L'étude expérimentale a montré que: outre un principe qui intervient dans la croissance, le lobe antérieur de l'hypophyse déverse dans le milieu intérieur d'autres hormones:

l'une, appelée par M. ARON « gonado-stimuline » agit sur les glandes endocrines génitales (EVANS et LONG, SMITH et ENGLE, ASCHEIM et ZONDEK); l'au-

tre, la « thyro-stimuline », excite l'activité excrétrice de la thyroïde (M. ARON, L. LÆB, etc.).

La connaissance de cette dernière a pu suggérer à certains cliniciens que les déficiences ou les hyperfonctionnements de la thyroïde reconnaissent une origine hypophysaire.

Dans un certain nombre d'affections endocriniennes, ARON, VAN CAULAERT et STAHL (18) ont étudié le fonctionnement de la préhypophyse par la méthode de titrage de l'hormone thyro-stimulante suivant la technique établie par ARON (6):

15 centimètres cubes d'urine sont injectés, en 3 jours, à des cobayes d'environ 200 grammes et l'autopsie est pratiquée le 4^e jour. En vue de la conservation durable dans l'urine du principe actif, et de la suppression de certaines causes d'erreur, l'urine est chauffée à 75-80°, puis filtrée; on y ajoute une trace de thymol. Il est possible, au moyen de diverses méthodes de précipitation, de recueillir à partir de l'urine totale, un complexe de substances sèches renfermant le principe actif sur la thyroïde.

« Mais tant qu'une technique définitivement réglée, n'assurera pas la précipitation et la redissolution ultérieure de la totalité de l'hormone, il restera indispensable, pour des examens comparatifs, de recourir à l'injection d'urine totale, fort bien tolérée par les animaux à la dose indiquée » (6).

L'urine et le sérum humain, à l'état normal, contiendraient un peu du principe; mais, à l'état pathologique, la réaction présente des variations considérables qui autorisent à voir dans cette méthode un pro-

cédé de diagnostic des insuffisances ou des excès du taux d'hormone préhypophysaire dont dispose l'organisme. Etant admis expérimentalement que la glande pituitaire exerce une action stimulante sur la glande thyroïde, l'hyperthyroïdie constitue donc, *a priori*, l'indication de choix pour la recherche de la thyro-stimuline.

MM. ARON, VAN CAULAERT et STAHL ont effectué cette recherche. Ils ont examiné leurs malades au point de vue endocrinien aussi complètement que possible. Ils ont pratiqué la recherche du métabolisme basal, de la glycémie; dans certains cas, ils firent un examen du champ visuel et une radiographie de la selle turcique.

Pour apprécier l'état de l'hypophyse, ARON et ses collaborateurs effectuèrent la recherche de l'hormone préhypophysaire: soit dans le sérum, soit dans les urines prélevées aseptiquement et envoyées de suite au laboratoire.

Résultats: dans les cas de maladie de Basedow ou de goître toxique (7 cas), l'hormone préhypophysaire a presque toujours été trouvée diminuée.

Dans un cas de maladie de Basedow, l'hormone hypophysaire était diminuée avant la thyroïdectomie subtotale, son taux était plus élevé après cette intervention. Le métabolisme basal de + 37 % avant l'opération, est devenu normal après l'intervention.

D'autre part, M. P. ROHMER et M^{lle} G. PHÉLIZOT ont cherché dans quelle mesure certains déséquilibres endocriniens pouvaient être incriminés dans les troubles du développement chez les enfants (17). Ils étu-

dièrent les troubles endocriniens, d'une part: dans les cas d'excès de croissance pondérale et staturale (enfants trop grands et trop gros pour leur âge), d'autre part: dans le cas contraire: insuffisance de croissance (enfants trop petits et trop maigres pour leur âge).

Le titrage de la thyro-stimuline préhypophysaire fut effectué chez tous les enfants observés, dans le but de chercher à élucider la part éventuelle de la préhypophyse dans les troubles constatés.

Dans chaque cas, on mesure le métabolisme basal avec l'appareil de Benedict, comme test de fonctionnement thyroïdien. Sur le fonctionnement génital, on n'a que des données très précaires, car tous les enfants étant âgés de 7 à 12 ans (10 en moyenne), n'ont pas encore atteint l'âge de la puberté.

I. — *Enfants trop grands et trop gros: 17 cas*
Constatactions

A) Dans 9 cas, le taux de la thyro-stimuline préhypophysaire est augmenté; le métabolisme basal est diminué.

Noms	Age	Thyréo-stimuline	Métabolisme basal
1. Annette E... ..	10 ans 1/2	+++	— 30
2. Yvette S... ..	9 ans	+	— 22
3. Charles F... ..	12 ans	++	— 30
4. Paulette A... ..	10 ans	+++	— 24
5. Renée S... ..	9 ans	+	— 6
6. Marie S... ..	9 ans	+++	— 29
7. Jacqueline E... ..	10 ans 1/2	+++	— 20
8. Marguerite H... ..	7 ans 1/2	+	— 34
9. Jacqueline L... ..	10 ans 1/2	++	— 26

B) Dans deux cas, le taux de thyro-stimuline préhypophysaire augmente, le métabolisme basal s'élève légèrement :

Noms	Age	Thyréo-stimuline	Métabolisme basal
1. Paulette J... ..	10 ans	++	+ 3
2. Jean-Jacques R....	11 ans 1/2	++	+ 11

Dans le premier cas, il y avait une syphilis de deuxième génération (le grand-père maternel).

Chez l'enfant, le B.-W. est négatif, mais la réaction de KAHN s'est révélée positive.

C) Dans six cas, le taux de thyro-stimuline préhypophysaire diminue, il en est de même pour le métabolisme basal.

Noms	Age	Thyréo-stimuline	Métabolisme basal
1. Yvonne H... ..	11 ans 1/2	—	— 29
2. Suzanne L... ..	11 ans 1/2	—	— 12
3. Monique M... ..	9 ans	—	normal
4. Andrée B... ..	11 ans	—	— 36
5. Renée D... ..	11 ans 1/2	— —	— 21
6. Mathilde W... ..	7 ans	— —	— 24

Interprétation

Le même tableau clinique: celui d'enfants trop grands et trop gras pour leur âge, semble pouvoir être lié à des déséquilibres endocriniens différents.

1° Sur 17 cas, 14 (82 %) ont un métabolisme basal diminué dans d'importantes proportions, alors que la

thyroïde ne présente pas de signes cliniques nets d'hypothyroïdisme. Un seul enfant avait un métabolisme basal normal; chez deux autres, le métabolisme était légèrement augmenté; alors que l'examen clinique ne révèle aucun signe d'hyperthyroïdisme.

2° Sur les 17 cas étudiés, 11 s'accompagnent d'une sensible augmentation du taux de la thyro-stimuline préhypophysaire renfermée dans les urines. Or, le métabolisme basal est diminué dans 9 cas; selon les données expérimentales, il devrait au contraire être augmenté.

Ce résultat est paradoxal: les auteurs strasbourgeois voient là une réaction hypophysaire secondaire à une insuffisance thyroïdienne ou génitale, qui expliquerait la coexistence d'un métabolisme basal diminué avec l'augmentation du taux de la thyro-stimuline urinaire.

Les 6 cas cliniques dans lesquels le taux de thyro-stimuline et le métabolisme basal sont diminués, peuvent révéler une insuffisance préhypophysaire primitive. Ces derniers résultats ne sont pas en désaccord avec les données expérimentales, contrairement aux 9 premiers.

Seuls: Paulette J. et Jean-Jacques R., présentent une élévation synchrone du métabolisme de base et du taux de l'hormone préhypophysaire. Ces deux cas peuvent être considérés comme une preuve clinique de l'hyperfonctionnement thyroïdien reconnaissant une origine hypophysaire.

II. — *Enfants trop petits et trop maigres: 8 cas*

Ces enfants, nourris suffisamment, n'ont pas eu de maladie sérieuse expliquant leur retard de croissance:

A) Dans deux cas, on observe l'augmentation du taux de la thyro-stimuline et du métabolisme de base:

Noms	Age	Thyréo-stimuline	Métabolisme basal
1. Colette L... ..	11 ans	++	+ 18
2. Marie-José B... ..	9 ans 1/2	++	+ 12

La première fillette présentait des signes nets de Basedow et la deuxième des signes légers.

B) Dans un cas, le taux de la thyro-stimuline préhypophysaire diminue et le métabolisme basal augmente faiblement.

Jean-Paul G..., 8 ans, thyro-stimuline: — — M.-B. = + 7. Les deux premiers cas correspondraient très exactement aux résultats expérimentaux: l'augmentation de la thyro-stimuline coexiste avec les signes du Basedow; l'hyperactivité thyroïdienne est peut-être, chez ces fillettes, secondaire à une hyperactivité hypophysaire primitive.

C) Dans 5 cas, on note un taux de thyro-stimuline diminué avec un métabolisme de base abaissé.

Noms	Age	Thyréo-stimuline	Métabolisme basal
1. Jacqueline O... ..	8 ans 1/2	— —	— 20
2. Philippe M... ..	7 ans	— —	— 10
3. André D... ..	15 ans	— —	— 11
4. Robert F... ..	9 ans	— —	— 15
5. Jean-P. B... ..	7 ans 1/2	— —	— 7

Ces 5 enfants ayant subi une diminution du métabolisme basal et un abaissement du taux de la thyro-stimuline présentent vraisemblablement une insuffisance des glandes endocrines considérées : hypophyse et thyroïde sont en hypofonctionnement.

L'insuffisance des glandes endocrines peut être primitive ou liée à une insuffisance organique générale.

Ces derniers résultats ne sont nullement en désaccord avec l'idée de notre thèse : l'hypo-fonctionnement thyroïdien peut très bien coïncider avec l'hypofonctionnement hypophysaire. La diminution de la thyro-stimuline peut même nous suggérer que la déficience thyroïdienne observée reconnaît une origine hypophysaire.

III. — *Cas d'hypothyroïdisme primitif*

Dans une série d'expériences, P. ROHMER et M^{lle} PHÉLIZOT ont titré la thyro-stimuline et mesuré le métabolisme basal chez trois frères et sœurs hypothyroïdiens, à titre d'indication.

I. *Emilie W...*, signes cliniques moyens d'hypothyroïdisme. Intelligence normale avant le traitement. Le 22 février 1931 : thyro-stimuline : +++ ; M.B. : — 20. Ensuite traitement à l'extrait thyroïdien.

Le 17 mars 1931 : taux de la thyro-stimuline : — — ; M.B. : — 20.

II. *Jeanne W...*, signes cliniques moyens d'hypothyroïdisme, intelligence normale avant le traitement.

Le 22 février 1931 : thyro-stimuline : +++ ; M.B. : — 46. Ensuite l'enfant subit un traitement à la thyroxine.

Le 17 février 1931 : thyro-stimuline : — — —; M.B. : + 3. Le traitement est ensuite continué à plus petites doses.

Le 1^{er} mai 1931 : thyro-stimuline : — — —; M.B. : — 8.

III. *Joseph W...*, signes cliniques moyens d'hypothyroïdisme. Le garçon était un crétin avant le traitement. Un examen pratiqué le 22 février donne : thyro-stimuline : ++++; M.B. : — 28.

Après traitement à l'extrait thyroïdien, le 17 mars 1931 : thyro-stimuline : — — —; M.B. : — 6.

Ces trois cas mettent bien en évidence l'équilibre qui existe entre le taux de la thyro-stimuline et le taux d'hormone thyroïdienne dans l'organisme, comme l'étude biologique l'a montré. La diminution du taux de la thyro-stimuline préhypophysaire coïncide avec l'abaissement du métabolisme basal, chez les enfants trop gros, de même que chez les enfants trop maigres; chez ces derniers, l'insuffisance endocrinienne est la conséquence d'une insuffisance organique générale.

Chez les obèses, le trouble endocrinien est, peut-être, à la base des symptômes. Dans ce cas, souvent l'augmentation de la thyro-stimuline va de pair avec la diminution du métabolisme basal. L'hypophyse chercherait-elle à activer une thyroïde en hypofonctionnement primitif, en produisant une plus grande quantité d'hormone thyro-stimulante ? hypothèse qui cadre avec ce que nous avons déjà vu dans la première partie de ce travail.

MM. ARON, Van CAULAERT et STAHL (18) ont constaté que, dans la plupart des cas de goître exophtalmique typique, le taux de thyro-stimuline

préhypophysaire, au lieu d'être augmenté, s'abaisse au-dessous de la normale; cependant, dans le myxœdème congénital, au lieu d'être diminué, ce taux apparaît très supérieur à la normale.

Pour MM. P. MERKLEN et E. ARON (110) il paraît exister, en définitive, une neutralisation des hormones préhypophysaires par les sécrétions thyroïdiennes, de telle sorte que le taux de ces hormones dans les urines est inversement proportionnel au degré d'activité de la glande thyroïde. « Cette neutralisation est le résultat de la réaction hypophysaire à l'affection thyroïdienne primitive: le trouble de sécrétion de la glande pituitaire n'est que secondaire ». Ils interprètent de la même manière les deux observations suivantes:

OBSERVATION I

M^{me} Dieb..., Hermine, 26 ans, entrée à la clinique médicale A pour tachycardie, le 7 novembre 1932.

Depuis trois ans: émotivité, palpitations, sueurs, tremblement. Hypertrophie diffuse du corps thyroïde. Réglée à 16 ans: normalement d'abord, puis les menstrues deviennent abondantes, durant quelquefois jusqu'à 10 jours.

Examen du 7 novembre 1932: légère exophtalmie, discret éclat brillant des yeux, goître, sueurs.

Tremblement en masse, petit, rapide; pouls à 110.

Tension artérielle: 125/70. Pas de troubles digestifs.

Métabolisme basal: + 48 %.

Amélioration par le repos et la radiothérapie thyroïdienne: le métabolisme de base tombe à + 12 % seulement, le 6 décembre 1932.

La réaction des hormones préhypophysaires dans les urines, pratiquée à l'entrée de la malade dans le service, a été inférieure à la normale, comme dans la plupart des cas de Basedow.

OBSERVATION II (110)

M. Del..., François, 43 ans, menuisier, envoyé à la clinique médicale A le 15 novembre 1932 pour dyspnée, éréthisme cardiaque, hypertension artérielle: 260/140.

Gros cœur en hyposystolie avec une albuminurie à l'Esbach de 2 grammes.

A l'examen du malade, on retrouve les signes cardinaux de la maladie de Basedow, à l'exception du goître: exophtalmie, tremblement, tachycardie. Le pouls est à 140. Inocclusion des paupières, défaut de convergence des yeux. Métabolisme basal: + 48 %. Réflexe oculo-cardiaque: au début: 120; plus tard: 104 pulsations.

La réaction urinaire des hormones préhypophysaires s'est montrée faible, comme dans l'observation précédente.

OBSERVATION III (110)

M. K..., Emile, 48 ans, menuisier; obèse, il entre à la clinique médicale A pour douleurs précordiales et nervosité, le 16 mars 1933. Pas de maladie dans l'enfance. Depuis 1914: émotivité et palpitations. Tremblement, douleurs précordiales, dyspnée sous forme de crises de pseudo-asthme. Ni éthylysme, ni tabagisme. Depuis 1932: aggravation marquée de ces troubles, en particulier du tremblement.

Transpirations fréquentes et abondantes, survenant sans cause apparente. Le malade ne cesse de s'impressionner pour des raisons futiles, au point de ne plus pouvoir se rendre au cinéma. Il est incapable de lire un journal sans s'exciter. Mauvaise humeur fréquente. Tout travail soutenu est devenu impossible.

Tremblement des doigts menu, non intentionnel. Tremblement léger de la tête; éclat brillant des yeux; sueurs fréquentes et, entre temps, peau moite. Goître plongeant perceptible à la radioscopie.

Cœur à la limite supérieure de la normale: 90 pulsations à la minute. Tension artérielle: 140/65.

Emphysème pulmonaire. Bon appétit, pas de diarrhée. Foie augmenté de volume : déborde les fausses côtes de deux travers de doigt, indolore.

Hydrocèle gauche, apparue spontanément depuis trois ans : hyperémotivité ; réflexes vifs et polycinétiques.

Dermographisme ; métabolisme basal : + 37 % (à deux reprises différentes).

Epreuve de Goetsch (1/2 milligramme d'adrénaline). Avant : 90 ; après : 94 pulsations.

Réflexe oculo-cardiaque : 108, ensuite 104 pulsations.

Radiographie de la selle turcique : forme et grandeur normales, contours réguliers.

Bordet-Wassermann négatif.

Le dosage des hormones préhypophysaires dans l'urine a donné une hyperréaction nette au niveau de la thyroïde et de l'appareil génital du cobaye injecté.

OBSERVATION IV (110)

M^{me} E..., Marie, 56 ans, se fait admettre à l'hôpital pour un amaigrissement progressif et des diarrhées opiniâtres, le 31 octobre 1932.

Pas de maladie dans l'enfance ; il y a trois ans : phlébite bilatérale. Ménopause normale à 47 ans.

Mari bien portant ; cinq enfants en bonne santé.

Depuis le début de juillet 1932, la malade est atteinte de diarrhées avec douleurs abdominales ; son appétit est resté normal, mais elle a maigri de 35 kilogs depuis cette époque. Cet amaigrissement, qui l'a rendue méconnaissable, l'incite à venir consulter.

Examen : la malade est porteuse d'un goître volumineux, depuis l'âge de 24 ans ; ce goître, de consistance parenchymateuse, présente des noyaux plus durs et plus ligneux à gauche ; mobilité parfaite sur les plans sus et sous-jacents. Périmètre de la base du cou : 38 centimètres. Aspect fatigué ; les tissus cellulaires sous-cutanés sont très lâches, particu-

lièrement au niveau de l'abdomen. Muqueuses injectées. Rhumatisme déformant, avec index droit déjeté en dehors.

Appareil digestif : estomac normal ; foie peu augmenté de volume. Rate : non palpable. Cadre colique sensible avec gargouillements dans la fosse iliaque droite. Rien au toucher rectal, ni à la rectoscopie ; 5 à 6 selles par jour en moyenne. Digestion parfaitement normale d'après l'examen microscopique.

Appareil circulatoire : tachycardie ; souffle systolique râpeux à l'aorte. Tension artérielle : 180/90.

Le pouls, petit et dépressible, oscille entre 90 et 120.

Troubles circulatoires des extrémités, bouffées de chaleur ; sueurs fréquentes, la nuit en particulier.

Système nerveux : caractère instable et émotif, insomnie, réflexes normaux ; pas d'exophtalmie, ni tremblement. Urines : traces d'albumine. Urée sanguine : 0,21. Bordet-Wassermann négatif. Métabolisme de base évalué à deux reprises : + 50 %. Réflexe oculo-cardiaque : ralentissement de 10 pulsations. A la radio : cœur aortique, qui atteint la ligne mammaire gauche ; aorte athéromateuse. On distingue parfaitement le goître au-dessus de la clavicule, non plongeant, avec agrandissement du lobe gauche qui contient des calcifications et qui déplace la trachée sur la droite.

En résumé, il s'agit d'une femme de 56 ans, atteinte depuis trois mois de diarrhée et d'amaigrissement considérable, avec sueurs et irritabilité de caractère.

Comme elle était porteuse d'un goître depuis l'âge de 24 ans, goître dont les dimensions ne se sont d'ailleurs pas modifiées depuis lors, l'idée s'imposait d'accidents aigus hyperthyroïdiens chez une femme à thyroïde anciennement touchée.

Cette poussée d'hyperthyroïdisme allait de pair avec l'augmentation élevée du métabolisme basal à + 50 %.

Dès lors, il était intéressant d'apprécier la participation éventuelle de la préhypophyse au déséquilibre enregistré.

Forte réaction par injection de l'urine au cobaye; la thyro-stimuline et la gonado-stimuline étaient, en effet, anormalement élevées.

Sans doute, après la ménopause, il se produit un excès d'hormones, mais ici la réaction dépassait l'accès habituel.

On a soumis l'hypophyse à un traitement radiothérapique destiné à diminuer son activité.

Du 16 au 28 novembre 1932, le traitement ne consiste qu'en irradiations fortes de l'hypophyse. Localisation: hypophyse par deux champs (droit et gauche).

Distance: 40 centimètres.

Filtres: 2 millimètres de cuivre.

Dose totale: 1.300 R.

A la suite de cette thérapeutique, amélioration de l'état général de la malade. Le poids passe en 28 jours de 45 à 49 kilogrammes; le tremblement diminue, les diarrhées s'amendent et le métabolisme basal s'abaisse à + 20 %. La tachycardie persiste entre 90 et 110; le goître garde ses dimensions. La recherche des hormones préhypophysaires dans les urines à l'issue du traitement a montré que celles-ci ont beaucoup diminué; la réaction est presque nulle.

A l'inverse de ces deux cas d'hyperthyroïdie, certains coïncident, non plus avec une *insuffisance*, mais bien avec un *excès* de thyro-stimuline préhypophysaire dans le milieu intérieur.

Dans ces deux dernières observations, la recherche des hormones préhypophysaires dans les urines de malades hyperthyroïdiens est positive.

Dans le quatrième cas, l'hyperthyroïdie s'améliore nettement sous l'influence de la radiothérapie de la glande pituitaire.

B. — DISCORDANCE ENTRE LES RÉSULTATS
EXPÉRIMENTAUX ET L'ÉTUDE CLINIQUE

Interprétation

Suivant les données expérimentales, la glande pituitaire active le fonctionnement de la thyroïde par la production d'une hormone spécifique, la « thyro-stimuline ».

Donc, dans tous les cas d'hyperfonctionnement thyroïdien observés en clinique, on devrait noter une abondante production de thyro-stimuline, par une hypophyse en pleine activité.

Au contraire, dans les cas d'hypofonctionnement thyroïdien, le taux de la thyro-stimuline devrait ; ou être abaissé dans l'organisme en cas d'insuffisance thyroïdienne primitive, ou être augmenté en cas de réaction secondaire de l'hypophyse.

Les observations cliniques précédemment citées nous ont montré qu'il n'en était pas toujours ainsi : notamment dans 8 cas de maladie de Basedow ou de goître toxique, M. ARON a trouvé constamment une augmentation plus ou moins marquée par rapport à la normale, du taux de la thyro-stimuline dans l'urine de ces malades. D'autre part, sur 8 cas de myxœdème observés, M. ARON trouva, chez 7 de ces malades, une notable augmentation du taux de la thyro-stimuline par rapport à la normale. Chez le dernier seulement, il y eut une diminution du métabolisme basal et de la thyro-stimuline.

Les résultats obtenus en clinique paraissent en contradiction nette avec l'expérimentation. M. ARON a tenté d'expliquer ces résultats paradoxaux : il pense que l'hormone de l'organe stimulé freine l'action de l'hormone stimulante ; en traitant un malade par la thyroxine, l'hormone préhypophysaire surabondante avant le traitement, diminue après celui-ci jusqu'à un taux normal. Donc l'adjonction de thyroxine à l'extrait préhypophysaire diminuerait et parviendrait même à supprimer la réaction thyroïdienne. HOUSSAY et ses collaborateurs confirment expérimentalement ces faits. Selon ARON (6) il semble bien que les hormones préhypophysaires excitent la sécrétion des hormones thyroïdienne et génitale ; ces dernières sont excrétées d'autant plus abondamment que la quantité d'hormones préhypophysaires agissantes est plus considérable ; mais un antagonisme de la part des hormones thyroïdiennes et génitales s'exerce vis-à-vis des principes de l'hypophyse jusqu'à institution d'un certain état d'équilibre.

Dans ces conditions « toutes choses restant égales du côté de la fonction hypophysaire, une élévation du taux de l'hormone thyroïdienne ou génitale, telle qu'elle est susceptible de résulter d'un trouble primitif de la fonction des organes en cause, doit susciter, comme on le réalise expérimentalement par l'injection d'un excès de thyroxine ou de folliculine, un abaissement du taux normal de l'hormone préhypophysaire. Inversement, une insuffisance primitive de l'excrétion des hormones thyroïdienne ou génitale, doit avoir pour suite, comme après la thyroïdectomie

ou la castration, une augmentation du taux de l'hormone préhypophysaire ».

Sur la pathogénie des troubles thyroïdiens, M. ARON émet deux hypothèses: le fonctionnement thyroïdien se subordonnant, d'après lui, à un facteur humoral (sécrétion préhypophysaire de thyro-stimuline), ARON envisage l'hyper et l'hypothyroïdisme, soit:

a) comme dépendant toujours d'un hyper ou d'un hypopituitarisme primitif, soit

b) sous l'aspect d'affections thyroïdiennes primitives placées sous l'influence de la glande pituitaire.

Le titrage de la thyro-stimuline dans le sang ou l'urine des malades apporte quelques éclaircissements: pour M. ARON (6): « Un balancement existe, dans certains cas d'hyper et d'hypothyroïdisme, entre le taux d'hormone thyroïdienne déversée dans la circulation et celui de la thyro-stimuline, ce dernier étant, par rapport à la normale, abaissé dans les premiers et accru dans les seconds ».

M. ARON émet l'hypothèse suivante: « les troubles thyroïdiens ne reconnaissent pas nécessairement un point de départ hypophysaire, mais au contraire peuvent retentir secondairement sur la quantité d'hormone préhypophysaire contenue dans le milieu intérieur.

« Certaines de nos observations ont la signification de véritables expériences dont les résultats viennent dans le même sens que ceux des constatations physiologiques.

« Cependant on aurait tort d'en déduire que toutes les dysfonctions thyroïdiennes sont primitives et n'affectent la sécrétion préhypophysaire que d'une manière contingente. La variation dans le même sens du taux de thyro-stimuline et d'hormone thyroïdienne excrétée constitue une présomption en faveur d'une origine préhypophysaire du trouble endocrinien en cause ».

Dans sa réponse à une étude de KROGH (réponse déjà mentionnée à propos des « arguments biologiques » des données expérimentales (19), M. ARON prétend que l'urine des basedowiens ne contient pas de thyro-stimuline, ou n'en renferme qu'à des taux exceptionnellement faibles; la diminution du taux normal de l'hormone préhypophysaire résulterait d'une élévation du taux de l'hormone thyroïdienne. Chez un malade atteint d'hyperthyroïdie, la sécrétion excessive de produit thyroïdien inhiberait la sécrétion préhypophysaire, selon M. ARON.

Cette manière d'adapter en clinique les faits expérimentaux a suscité un certain nombre de critiques.

KROGH et OKKELS pensent que la maladie de Basedow serait déclenchée par une anomalie sécrétoire de l'hypophyse antérieure, dans certains cas. Au cours de leurs recherches de la thyro-stimuline chez leurs malades, leurs résultats furent négatifs avec les urines des basedowiens (84). Pour expliquer cet échec, KROGH et OKKELS concluent que ces malades n'éliminant pas de substance thyro-stimulante par les reins, cette substance ne peut être décelée dans l'urine. Ils critiquent l'interprétation d'ARON (84-85).

Nos maîtres, MM. P.-L. DROUET et P. FLORENTIN ont étudié la réaction d'ARON dans quelques cas pathologiques. Chez des basedowiens, elle n'a été obtenue positive qu'une seule fois, sur 4 à 5 cas expérimentés.

COURRIER (37), en alimentant des cobayes avec de l'extrait thyroïdien, et M. P. FLORENTIN, en injectant de la thyroxine au cobaye, ont montré que la glande thyroïde est au repos fonctionnel (52). C'est pourquoi, pour M. P.-L. DROUET: « il est légitime de penser qu'en injectant à un animal, dans un but de recherche diagnostique, une urine de sujet atteint de goître exophtalmique, c'est-à-dire contenant du principe hypophysaire et du principe thyroïdien « puisque, suivant notre conception, les deux glandes sont en hyperfonctionnement, nous injectons simultanément: d'une part, une substance qui excite, d'autre part, une substance qui freine l'activité thyroïdienne. La réaction doit donc être nulle, ou, suivant l'équilibre des deux principes, il est possible d'obtenir dans certains cas: tantôt des signes de suractivité, tantôt des signes de repos » (45).

Dans l'observation de MM. DROUET et FLORENTIN, où la recherche de la thyreo-stimuline fut efficace, (de même pour l'unique cas positif de MM. E. ARON et P. MERKLEN), le taux de thyreo-stimuline dans l'urine est supérieur à celui de l'hormone thyroïdienne.

Si l'urine de basedowien était totalement privée de thyreo-stimuline, on n'observerait jamais les modifications histologiques d'hyperfonctionnement thyroï-

dien remarquées chez des cobayes, après des injections d'urines de malades hyperthyroïdiens.

La présence de thyroxine seule provoquerait la mise au repos fonctionnel de la glande thyroïde, selon les expériences de MM. COURRIER et P. FLORENTIN.

Dans un cas de maladie de Basedow, ARON a procédé au titrage de la thyro-stimuline avant et après une thyroïdectomie subtotale :

Avant l'intervention : métabolisme basal : + 37 % ;
taux de thyro-stimuline très bas.

Après l'opération : le métabolisme de base est redevenu normal et le taux de l'hormone préhypophysaire subit une élévation sensible. L'hormone thyroïdienne, supprimée après l'intervention, ne masque plus la thyro-stimuline ; ceci explique l'augmentation du taux de cette hormone après la thyroïdectomie. La réaction d'ARON ne peut donc pas être utilisée pour évaluer la thyro-stimuline dans l'urine des basedowiens. La classification des hyperthyroïdies de MM. MERKLEN et E. ARON (110) basée sur la recherche de l'hormone thyro-stimulante, distingue (suivant la présence ou l'absence de cette hormone dans l'urine des malades), deux sortes de maladies de Basedow :

a) L'une, primitive, purement thyroïdienne, la plus fréquente ;

b) L'autre, secondaire à une suractivité hypophysaire, plus rare.

Or, comme nous venons d'indiquer que la recherche de la thyro-stimuline ne paraissait pas applicable à la clinique, dans l'hyperthyroïdie, nous avons le

droit de penser que l'absence ou la présence de thyro-stimuline dans la maladie de Basedow ne peut servir de base à une classification pathogénique de l'hyperthyroïdie.

La thyro-stimuline n'est pas le seul principe hypophysaire qui s'élimine par les urines; on peut aussi retrouver dans celles-ci un principe qui agit sur les mélanophores de la grenouille.

Nos maîtres, MM. COLLIN et DROUET ont consacré un certain nombre de recherches à cette élimination urinaire du principe mélanophoro-dilatateur en pathologie humaine.

C. — RECHERCHE DU PRINCIPE MÉLANOPHOROTROPE

I. — *Exposé de la technique de recherche de l'hormone*

Il existe, dans l'hypophyse, principalement dans la *Pars intermedia*, mais aussi dans la *Pars anterior*, un principe qui a la propriété de provoquer l'expansion des cellules pigmentaires mélaniques de la peau des batraciens. L'injection d'un extrait hypophysaire dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille produit un noircissement prononcé et durable de l'animal. Cette réaction met en évidence le principe mélanophoro-dilatateur de l'hypophyse. La réaction est extrêmement sensible selon MM. COLLIN et DROUET « en diluant le contenu d'une ampoule d'extrait post-hypophysaire dosé au quart de lobe ou à 40 unités, de telle sorte que l'on obtienne une dilution dont 1 cc.

contienne $1/10.000^{\circ}$ d'unité ou $1/400.000^{\circ}$ de quart de lobe, un noircissement intense et qui dure 5 à 6 heures, peut encore être obtenu » (45).

Cette réaction obtenue avec l'urine de malades est utilisée en pathologie par MM. COLLIN et DROUET (36) comme preuve de l'existence dans cette urine, du principe hypophysaire.

Avant ces recherches, d'autres auteurs se sont efforcés de retrouver dans le milieu intérieur les principes de la post-hypophyse (ocytocique, vaso-presseur et mélanophorotrope). Mais ces auteurs publièrent des résultats différents et discordants.

TRENDELENBURG, ERHARDT pensent que le sang et les extraits d'organes (cœur, foie, poumon, rein, cerveau), ne peuvent produire l'expansion des mélanophores de la grenouille (39).

Au contraire, KROGH et MC LEAN, avec du sang d'animaux, et BUDEL, avec du sang humain, obtiennent le noircissement. BIETEL a observé la réaction positive avec du sang: d'oiseaux, de mammifères, d'homme; avec l'urine d'homme, de femme (surtout pendant la gestation).

Dans le sérum sanguin, l'hormone mélanophoro-dilatatrice paraît être plus abondante au cours de la grossesse qu'en dehors d'elle et pendant les couches.

Au contraire, dans les urines, cette substance serait moins abondante pendant la gestation (35). ERHARDT observe le noircissement avec du placenta d'éclamptiques, alors que le placenta de femme normale ne provoque aucune réaction.

MM. les Professeurs COLLIN et DROUET ont effectué de nombreuses recherches au sujet de l'hormone mélanophorotrope.

Les résultats de leurs expériences « tendent à prouver que l'on peut, dans certaines conditions, mettre en évidence dans l'urine, d'une façon régulière, des principes possédant les mêmes propriétés que les extraits posthypophysaires.

« L'expérience d'une année de recherches sur ce sujet nous a permis d'interpréter les raisons qui ont fait apparaître des résultats, soit négatifs, soit discordants ou même inconstants, entre les mains des auteurs intéressés par cette question.

« Ces raisons sont au nombre de deux principales :

1° La présence dans l'urine des principes posthypophysaires ne peut être démontrée que dans certains états physiologiques ou pathologiques particuliers.

2° La réaction des mélanophores, obtenue à partir des urines n'étant pas permanente, mais la plupart du temps périodique, il faut poursuivre l'expérimentation pendant un temps assez long, avec des urines renouvelées tous les jours, ce qui suppose la collaboration prolongée du laboratoire et de la clinique ».

TECHNIQUE

Nos maîtres, MM. les professeurs R. COLLIN et P.-L. DROUET, ont employé la technique suivante (35) : « Nous utilisons, en raison de sa plus forte concentration, l'urine émise par le sujet à son

réveil et nous en injectons 3 c.c. dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille.

« En raison des variations individuelles que présentent les animaux en expérience, nous piquons simultanément deux à trois grenouilles (*rana temporaria*). Celles-ci doivent être claires et placées dans un large bocal contenant un peu d'eau propre et déposé sur fond blanc, en pleine lumière. Il importe de mettre le récipient à l'écart des rayons du soleil et à une température moyenne de 15 à 20 degrés. D'autres grenouilles, non injectées, placées dans les mêmes conditions, servent de témoins.

« Nous appliquons en somme, avec quelques variantes, la technique utilisée pour l'étude de la fonction mélanophorotrope des extraits hypophysaires. Quand la réaction doit être positive, la teinte foncée du tégument de la grenouille apparaît en moyenne deux heures après l'injection, la rapidité et l'intensité du noircissement étant en rapport avec la concentration du principe actif dans l'urine; il est des cas où la grenouille fonce dans une heure et d'autres vers la troisième heure seulement. Pour cette raison, il est indiqué de commencer la recherche dans la matinée, afin de disposer d'une période suffisante de lumière naturelle.

« La durée de la réaction est très variable. Elle est en moyenne de deux heures, quelquefois un peu moins, et quelquefois un peu plus. L'intensité du noircissement peut aussi présenter quelques variations et il est fréquent, quand la réaction se répète positive pen-

dant plusieurs jours, de noter une intensité croissante, puis décroissante, du noircissement.

« Nous avons toutefois pris l'habitude de ne considérer comme positifs que les cas où la teinte est indiscutablement foncée, contrastant nettement avec celle des grenouilles témoins. Très souvent la réaction se fait chez les deux ou trois grenouilles injectées avec cependant quelques légers écarts individuels de teinte.

« Quelquefois une seule noircit plus ou moins. Il est donc possible, en utilisant plusieurs batraciens, d'évaluer avec une certaine approximation, la quantité du principe contenu dans l'urine. Mais nous n'avons jusqu'ici fait aucune tentative pour établir une méthode de dosage quantitatif plus précise.

« La réaction ne paraît pas très toxique pour la grenouille qui supporte assez bien, en général, des injections répétées pendant plusieurs jours. Quel que soit le résultat de la première injection, il est indispensable de continuer pendant une période de 10 à 15 jours environ, avec les urines de chaque malade, prises au réveil.

« On constate alors ce fait d'intérêt considérable : la réaction passe par des alternatives de phases positives et de phases négatives, comme si la sécrétion hormonale était soumise à un rythme ou comme s'il se produisait de temps à autre des décharges de produits glandulaires dans l'organisme. Il faut donc saisir le moment où la réaction sera positive, et cela peut demander plusieurs jours d'observation.

« La périodicité peut être régulière ou irrégulière, et dans le premier cas, le cycle peut se schématiser

ainsi: phases positives de 5 à 6 jours alternant avec des phases négatives de 6 à 7 jours. Ajoutons enfin que l'existence de ces alternatives, quand on les obtient en utilisant les mêmes grenouilles, permet d'écarter l'hypothèse de l'établissement d'un réflexe conditionnel, pour expliquer le noircissement répété pendant plusieurs jours ».

II. — *Application en clinique.*

Observation des malades.

L'expérimentation a porté sur une centaine de batraciens et sur plus d'un millier d'injections d'urine, pratiquées en une année (35).

Réactions négatives

1° *Sujets sains* (des deux sexes): Normalement, l'urine ne provoque pas le noircissement de la grenouille, suivant les recherches de M. P.-L. DROUET effectuées chez le sujet sain, pendant une durée de 10 à 15 jours en moyenne.

2° *Cas pathologiques*: Des réactions négatives ont été obtenues dans un certain nombre de cas pathologiques:

a) chez un malade atteint d'artérite et recevant tous les jours 5 unités d'insuline;

b) chez un diabétique recevant 100 unités d'insuline par jour;

c) chez un sujet atteint de maladie d'Addison;

d) chez un bacillaire présentant une caverne du sommet gauche;

e) chez deux malades atteints de néphrite œdémateuse avec albuminurie et rétention chlorurée;

f) chez une malade atteinte d'un syndrome de tumeur de la région infundibulo-tubérienne avec les urines de laquelle aucune réaction au niveau du tractus génital (et en particulier des ovaires) de deux jeunes cobayes impubères, n'a été obtenue.

Réactions positives

Le hasard de leurs recherches a permis à MM. COLLIN et DROUET d'obtenir une réaction positive la veille ou le jour des règles; les résultats furent également positifs chez d'autres femmes présentant des états pathologiques en cours d'étude, notamment chez une femme aménorrhéique depuis trois mois, réglée à nouveau, chez deux femmes en bonne santé apparente que l'on peut ranger dans la catégorie de malades que nous allons envisager: les hyperthyroïdiennes: toutes ont une réaction positive.

Voici quelques observations de malades basedowiennes présentées par M. le Professeur DROUET (35, 45 et 48):

M^{me} Chart..., métabolisme basal: + 96 %.

Examen prolongé du 18 juin au 26 juillet:

Quatre périodes de 5 à 6 jours de réaction positive, entrecoupées de phases négatives de 4 à 6 jours en moyenne.

M. Sus..., métabolisme basal: + 30 %; examiné du 17 février au 23 mars 1933, champ visuel normal,

Quatre périodes positives séparées par des périodes négatives d'inégales durées.

Cette recherche a été complétée par :

1° Deux examens interférométriques du sang.

2° La recherche du principe ocytocique, de la gonado et de la thyreo-stimulines dans les urines.

Les résultats de ces examens complémentaires sont les suivants :

1° *Interférométrie* (D^r VERAÏN).

α) Examen en *phase négative*. — Hyperfonctionnement : antéhypophyse, thyroïde ; hypofonctionnement : posthypophyse.

β) Examen en *phase positive*. — Hyperfonctionnement : antéhypophyse, posthypophyse, thyroïde.

2° *Principe ocytocique* (D^r HARMAND). — Réaction positive pendant une phase positive des mélanophores ; réaction négative pendant une phase négative des mélanophores.

3° *Thyréo-stimuline* (D^r FLORENTIN). — Réaction nettement positive.

4° *Gonado-stimuline* (D^r WATRIN). — Réaction faiblement positive.

M^{me} X..., maladie de Basedow. M.B. : + 55 %. Examen prolongé du 4 au 25 décembre 1932.

Celui-ci débute par la fin d'une phase positive. On note ensuite deux nouvelles périodes positives séparées par des phases négatives. Réapparition d'une réaction le 15, veille des règles.

M^{lle} Herm..., maladie de Basedow. M.B. : + 58,8 %.

Examen suivi du 15 novembre au 4 décembre 1932. Une longue phase négative fait découvrir une hypoglycémie à 0 gr. 32. On pratique une injection de 40 unités Byla d'extrait post-hypophysaire ; 6 jours après apparaît une phase négative de plusieurs jours.

La malade quitte l'hôpital.

Un an après, cette même malade a été l'objet d'un nouvel examen. En novembre 1933, le M.B. est de + 53 %. La réaction des mélanophores fut étudiée pendant 14 jours: phase positive de 3 jours, négative de 2 jours, positive de 5 jours et négative de 4 jours.

M. Jac..., hyperthyroïdie. M.B.: + 36 %.

Examen de 10 jours: une phase positive de 5 jours, précédée et suivie de phases négatives.

M^{me} Jacq..., maladie de Basedow; M.B.: + 49,5 %.

Recherche de la réaction des mélanophores pendant 24 jours. Phases: positive une journée, négative 8 jours, positive 4 jours, négative 2 jours, positive 3 jours, et négative 4 jours.

M^{me} Lam..., basedowienne; M.B.: + 39,2 %.

Recherche de la réaction des mélanophores pendant 14 jours: phase positive de 4 jours, négative de 4 jours, positive de 2 jours et négative de 4 jours.

M^{me} Alié..., maladie de Basedow; M.B.: + 52 %.

Examen de 17 jours: phase positive de 8 jours, négative de 1 jour, positive de 3 jours, négative 2 jours, positive 1 jour et finalement négative 1 jour.

M^{me} Berh..., maladie de Basedow. M.B.: + 94,5 %.

Examinée pendant 23 jours. Phase positive de 4 jours, négative de 6 jours, positive de 1 jour et négative de 11 jours.

M. Val..., maladie de Basedow. M.B.: + 56,6 %.

Recherche de la réaction des mélanophores pendant 15 jours: phase négative de 4 jours, positive de 1 jour, négative de 1 jour et positive de 9 jours.

M^{lle} R..., 18 ans, non réglée.

12 séances de radiothérapie profonde du 19 mai au 24 juin. Examen: 2 phases positives. En cours de traitement radiothérapique.

M. L..., 46 ans.

Examen du 7 au 14 juin 1932 : 2 phases positives : les 7 et 13 juin ; en cours de traitement radiothérapique.

M^{me} Lux..., M.B. : + .12 %.

Observée du 26 février au 27 mars : 3 phases positives entrecoupées de phases négatives.

M^{me} New..., 67 ans. Rétention chlorurée sans œdème.

Une phase positive pendant plusieurs jours, puis réactions positives isolées.

Les deux dernières observations de maladie de Basedow avec réaction des mélanophores positive, citées ci-dessous, sont dues à l'obligeance de notre maître, M. le Professeur P.-L. DROUET :

M^{me} Bucl..., 53 ans. Hyperthyroïdie, hypertension artérielle. Hémorragie du vitré.

A l'âge de 41 ans, la malade subit une hystérectomie ; quelques années après, elle présente des phénomènes hyperthyroïdiens : nervosité, amaigrissement rapide ; palpitations, tachycardie, qui s'améliorent avec l'hémato-éthyroïdine.

En 1933 : hypertension artérielle : 20/11.

En 1935 : la malade est examinée à l'occasion d'hémorragies récidivantes du vitré.

On observe du tremblement des mains, de l'émotivité, de la nervosité ; les yeux sont un peu saillants et brillants. Le lobe droit du corps thyroïde est gros. La malade se plaint de palpitations, dyspnée d'effort. Le pouls est à 90, avec extra-systoles. M.B. : + 29,5 %. Tension artérielle : 24/12 (Pachon), 23/11 (Vaquez).

La réaction des mélanophores est positive.

M^{me} Mcyn..., 53 ans ; maladie de Basedow.

Depuis quelques mois, les règles, toujours normales auparavant, deviennent très irrégulières.

Troubles cardiaques importants : œdèmes des jambes, dyspnée d'effort, palpitations, tachycardie, amaigrissement, nervosité très grande.

En mai 1935 : tremblement des mains, légère exophtalmie, gros corps thyroïde. Pouls à 148. Examen des yeux négatif. Métabolisme basal : + 44 %. Réaction des mélanophores positive. En cours de traitement : association de lugol à l'irradiation récente sur l'hypophyse.

La réaction des mélanophores se présente avec des variantes suivant les cas ; dans la menstruation, elle apparaît irrégulièrement et ne dure qu'un jour, débutant dans les heures qui précèdent ou suivent l'apparition des règles.

Dans tous les cas d'hyperthyroïdie observés, la réaction des mélanophores s'est révélée positive. Des phases positives alternent avec des phases négatives, suivant une ébauche de rythme, d'apparence assez régulière.

Si la réaction des mélanophores est spécifique, la glande pituitaire est en suractivité chez les basedowiens, dont l'urine provoque toujours le noircissement des grenouilles, d'autant plus que cette réaction n'apparaît pas chez des sujets normaux.

Le problème de la spécificité de la réaction des mélanophores a été posé, puis résolu affirmativement.

TRENDELENBURG indique que la réaction n'est pas produite par les extraits de tissus, le sang ou les alcaloïdes, ni par des variations de taux du calcium ou du potassium.

BIETEL, avec l'urine de femme enceinte, a obtenu des réactions positives ; or, pendant la grossesse,

selon certains auteurs, l'hypophyse présente des modifications d'hyperfonctionnement (30).

MM. R. COLLIN et P.-L. DROUET ont effectué leurs recherches à partir des urines dont le pH a été mesuré, dans quelques cas. Le noircissement a été observé indifféremment avec des urines acides ou alcalines.

Il n'y a pas d'influence toxique de l'urine sur les grenouilles en expérience, car les urines de sujets normaux ou d'individus présentant diverses tares physiologiques, ne provoquent pas le noircissement.

ZONDEK, dans ses travaux récents sur l'*intermé-dine*, a extrait de l'hypophyse un principe actif qui produit l'expansion des mélanophores de la grenouille et celle des érythrophores de *Phoxynus laevis*. ZONDEK considère la réaction des érythrophores comme un test spécifique de la présence d'intermé-dine dans un liquide humoral.

Ce principe isolé est, pour M. le professeur DROUET « certainement identique à celui dont on extériorise la présence dans un extrait post-hypophysaire qui provoque le noircissement de la grenouille.

« Nous avons pu obtenir, avec les urines, la réaction des érythrophores chez *Phoxynus laevis* dans certains cas pathologiques étudiés: il y aurait donc bien présence d'intermé-dine dans les urines ».

ZONDEK, qui a mis ce principe en évidence dans le lobe nerveux, la tige pituitaire et le tuber cinereum, n'avait pu démontrer sa présence dans le sang et les urines à l'état normal et à l'état pathologique.

La folliculine et l'extrait de corps jaune ne peuvent provoquer la réaction des mélanophores.

MM. DROUET et COLLIN ont constaté que, « en partant de certains produits entrant dans la composition des extraits post-hypophysaires totaux, à savoir la pitressine (principe vaso-presseur et antidiurétique), et la pitocine (principe ocytotique), on n'obtenait le noircissement qu'avec la pitressine ».

Cependant, on a signalé que certaines substances : quinine, curarine, choline, acétylcholine, paraldéhyde, pouvaient, à certaines doses, provoquer le noircissement des grenouilles. Aucun des malades examinés n' a été soumis à l'action de ces agents. La réaction des mélanophores à partir de l'urine peut être employée comme test de la présence d'une hormone post-hypophysaire chez les malades en observation ; or, la présence de cette hormone traduisant l'intense fonctionnement de la glande pituitaire, nous pouvons conclure que chez tous les basedowiens examinés, l'hypophyse est en suractivité.

Il en est de même chez les hyperthyroïdiens et les malades présentant le syndrome para-basedowien : la réaction noire est positive. La réaction des mélanophores à partir de l'urine des sujets en expérience, met en évidence leur hyperpituitarisme, alors que la recherche de la thyro-stimuline à partir de ces mêmes urines ne peut donner de résultats exacts.

Récemment, d'autres recherches ont été effectuées au sujet de l'hormone mélanophorotrope.

A. BLINOV et F. BRANOVER ont publié un article intitulé : « Réaction mélanophorique chez les gre-

nouilles à la suite d'injections avec l'urine et la salive humaines », dans le *Livre jubilaire* du Professeur PARHON, p. 109.

Ces auteurs obtiennent des résultats concordants avec ceux de MM. COLLIN et DROUET : dans la maladie de Basedow, le syndrome para-basedowien et l'hyperthyroïdie avec métabolisme basal élevé. Dans quelques cas, ils ont observé que l'injection de salive du même malade faisait apparaître le noircissement de la grenouille.

BLINOV et BRANOVER concluent ainsi : « De même, nous croyons, avec COLLIN et DROUET, qu'en l'état de nos connaissances d'aujourd'hui, la réaction mélanophorique peut avoir une certaine importance à côté des autres symptômes pour présumer de l'exagération de la sécrétion hypophysaire ».

D. — ETUDE DU RÉTRÉCISSEMENT DU CHAMP VISUEL

Dans l'hyperthyroïdie, on rencontre très souvent un rétrécissement du champ visuel, traduisant vraisemblablement l'hyperplasie de la glande pituitaire.

Chez une basedowienne qui se plaignait d'une céphalée tenace, dans les urines de laquelle un principe hypophysaire avait été mis en évidence, M. le Professeur DROUET fit examiner le champ visuel.

L'examen révéla un rétrécissement hétéronyme bitemporal un peu plus marqué à l'œil gauche qu'à l'œil droit.

M. P.-L. DROUET a fait examiner systématiquement le champ visuel chez des hyperthyroïdiens ob-

servés en clientèle, ou dans le service de M. le Professeur G. ETIENNE.

La majorité des malades présentait un rétrécissement du champ visuel. La plupart du temps, le rétrécissement porte sur la couleur blanche (avec ou sans les couleurs rouge et verte), mais il peut intéresser uniquement ces dernières. Fréquemment, le rétrécissement est bitemporal: M. DROUET l'a constaté dans 5 cas sur 9. Ce caractère l'autorise à incriminer l'hypophyse, car il met en cause l'augmentation de volume de la glande pituitaire.

Le champ visuel peut subir des modifications en dehors des cas de tumeur de l'hypophyse. CURSHMANN étudiant les céphalées d'origine pituitaire, avait déjà noté ce fait.

MM. JEANDELIZE et DROUET ont observé le rétrécissement du champ visuel dans l'hypertension artérielle d'origine pituitaire (44) et dans un cas de migraine (43).

« On ne saurait trop longtemps insister sur l'intérêt considérable qui s'attache à l'examen périmétrique des yeux pour mettre en évidence l'hyperfonctionnement hypophysaire.

« Les renseignements que l'on en obtiendra seront encore plus réels et plus instructifs quand la technique de l'examen sera plus précise et l'unité de vue sur l'interprétation des résultats plus complète, en particulier pour les couleurs et les champs limites normaux. Il apparaît, en effet, de plus en plus clairement, que certains de ceux-ci sont trop rétrécis, parce qu'ils sont obtenus sans doute chez des sujets où

l'intégrité de l'hypophyse n'était peut-être pas absolue; et à ce point de vue, la femme nous paraît peu indiquée comme sujet d'étude du périmètre visuel normal.

« Pour en revenir à nos malades, l'hypophyse, dans ces cas, est augmentée de volume et par compression légère du chiasma, provoque un rétrécissement bitemporal du champ visuel. Il ne s'agit pas ici de tumeur au sens anatomo-pathologique du mot, mais d'un gonflement glandulaire, qui s'associe à des signes d'hyperactivité sécrétoire.

« Il est évident, d'une part, que cette turgescence de l'hypophyse doit être essentiellement variable dans son intensité et qu'il doit exister des degrés anatomiques d'hyperplasie pituitaire. C'est la raison pour laquelle la compression du chiasma et, par suite, le rétrécissement du champ visuel, ne doivent pas obligatoirement se rencontrer dans tous les cas. Et, d'autre part, il faut tenir compte de la forme anatomique de la selle turcique, souvent trouvée petite dans la maladie de Basedow, ce qui peut empêcher l'hypophyse de se développer vers le haut et l'oblige à s'étaler vers les côtés » (45).

Voici quelques cas de rétrécissement du champ visuel observés par M. le Professeur DROUET :

I. *M^{lle} Bris...*, 38 ans. Maladie de Basedow à tableau clinique complexe. Exophtalmie légère. Corps thyroïde hypertrophié et sujet à des poussées de gonflement transitoire.

Emotivité; pas de tremblement ni d'amaigrissement notables.

Le 10 mars 1933: examen oculaire (Professeur JEANDELIZÉ): acuité visuelle normale; champ visuel normal pour le blanc, le bleu et le rouge, mais rétréci pour le vert du côté temporal aux deux yeux.

II. *M^{me} Lan...*, 38 ans, mariée, deux enfants.

Vers l'âge de 20 ans, sans raison apparente, amaigrissement progressif, apparition d'une émotivité marquée. La base du cou augmente de volume.

Tremblement des mains, rougeurs fréquentes.

Mariage à 26 ans. Petit à petit, les troubles fonctionnels augmentent, en même temps qu'apparaissent des palpitations et de l'essoufflement.

En août 1931, en Suisse: M.B.: + 31,2 %.

Le 15 février 1933: exophtalmie, tremblement des mains. Forte émotivité. Pouls: 92. Tension artérielle: 18/9 (Vaquez).

Le 3 mars 1933: un examen oculaire montre un rétrécissement du champ visuel bitemporal pour le blanc, surtout net à l'œil gauche, avec encoche au quadrant supérieur à l'œil droit.

III. *M. Val...*, 50 ans. Maladie de Basedow.

Spécificité contractée en 1913. Depuis 1931: sueurs fréquentes, bouffées de chaleur, vertiges, céphalée. Tension artérielle: 22/5.

En 1933: exophtalmie très marquée.

Entré à l'hôpital en janvier 1934: exophtalmie prononcée, avec fixité du regard; amaigrissement progressif. Pas de goître apparent. Pouls à 78. Palpitations. Tremblement des mains. Irritabilité. Tension artérielle: 17/7 (Vaquez); M.B.: + 56,6 %.

Examen oculaire pratiqué le 9 février 1934: champ visuel normal pour le blanc, mais rétréci aux deux yeux pour le rouge et le vert.

IV. *M^{me} Jac...*; maladie de Basedow. M.B.: + 49,5 %.

Examen oculaire de mai 1933: champ visuel rétréci pour le blanc des deux côtés.

OBSERVATION V (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé DROUET)

M^{me} Xyl..., 55 ans. Maladie de Basedow. Hypertension artérielle. Le goître exophtalmique débute au moment de la ménopause, à 51 ans : augmentation rapide du corps thyroïde, tremblement, palpitations. Amaigrissement considérable ; crises de diarrhée ; pas d'exophtalmie. Tension artérielle maxima : 20 à 22.

Tachycardie : 120 pulsations. Métabolisme élevé, diminuant avec le lugol pour augmenter ensuite.

Examinée la première fois en juin 1935 ; après un traitement au lugol pendant deux mois, le métabolisme basal égale + 33,2 %.

Pouls à 88. Nervosité, émotivité, tremblement. Tension : 21/9.

Examen des yeux : champ visuel rétréci du côté temporal, pour le blanc du côté droit et pour le rouge des deux côtés.

Tension rétinienne : 50 à gauche. Impossible à prendre à droite.

La réaction des mélanophores n'a pas été recherchée.

La malade est en cours de traitement : 8 séances de radiothérapie sur l'hypophyse ont été faites récemment.

E. — L'ŒDÈME PAPILLAIRE
DES HYPERTHYROÏDIENS

MM. JEANDELIZE, DROUET et GAULT ont pratiqué un examen systématique et approfondi des fonds d'yeux de malades basedowiens et para-basedowiens. présentant un rétrécissement du champ visuel. Ils ont mis en évidence une autre lésion qui n'a jamais été signalée en pareil cas : *l'œdème de la papille* (80).

Voici des observations résumées publiées par MM. JEANDELIZE, DROUET et GAULT (80) :

OBSERVATION I

M^{me} M..., entre à l'hôpital pour maladie de Basedow compliquée d'insuffisance cardiaque.

Elle présente, en effet, un goître thyroïdien, de l'exophtalmie prédominant surtout à gauche, du tremblement, de l'émotivité, de la nervosité, un pouls rapide et arythmique.

Les jambes sont œdématisées, le foie est congestionné et l'examen de la plèvre droite révèle un hydrothorax qui nécessite une ponction évacuatrice. Après une semaine de repos et d'une médication toni-cardiaque, on procède aux examens: le métabolisme basal est augmenté de 23,7 % et les urines contiennent le principe hypophysaire mélanophorotrope.

L'examen des yeux montre un champ visuel sensiblement normal. Mais il existe des deux côtés un aspect d'œdème papillaire: papilles mal limitées, vaisseaux tortueux et dilatés faisant un coude au niveau de la partie supérieure et inférieure du disque papillaire. La malade est emmétrope et a une acuité visuelle de 10/10.

Une ponction lombaire montre: tension du liquide céphalo-rachidien: 29 (en décubitus); lymphocytes: 1,4; albumine: 0,47; sucre: 0,62.

La malade est traitée uniquement par l'irradiation hypophysaire. On fait deux séries de six applications avec un appareil semi-pénétrant et on note une amélioration de l'exophtalmie (de 20 mm. elle est passée à 16). Aux deux fonds d'yeux: persistance de l'œdème papillaire avec dilatation des veines.

Quelques mois après, le métabolisme basal est encore augmenté: 41,4 %; même aspect des fonds d'yeux.

On refait une série de huit applications de rayons X avec un appareil plus puissant et, deux mois après, le métabolisme basal est devenu normal: à + 13,1 %.

Les symptômes cardiaques étaient déjà depuis plusieurs mois très amendés et, après cette troisième série d'irradia-

tions, la malade avait un pouls régulier à 80, sans troubles fonctionnels circulatoires notables.

L'examen oculaire montrait encore la persistance de l'aspect d'œdème du côté droit seulement.

OBSERVATION II

M. T..., 24 ans. Sujet présentant depuis son enfance des crises d'asthme et en plus, depuis quelques années, des crises de migraine.

En juin 1935, un examen d'urines donne une réaction des mélanophores positive. Le métabolisme basal est augmenté : + 45 %.

La calcémie est à 165 mgr. Hyperthyroïdie. L'examen oculaire montre :

1° Un rétrécissement bitemporal portant sur les couleurs rouge et verte.

2° Une tension rétinienne élevée : O-D : 65 ; O-G : 70, pour une tension artérielle normale.

3° Aux fonds d'yeux les deux papilles sont mal délimitées ; à droite on note une travée d'œdème à la partie inférieure de la papille. A gauche les veines sont dilatées et la papille paraît un peu saillante. Le malade est emmétrope et a une acuité visuelle de 10/10.

Le malade est traité uniquement par *huit séances d'irradiation hypophysaire*. Après le traitement, on note au niveau des yeux un élargissement du champ pour les couleurs, mais la tension rétinienne est toujours élevée et l'aspect des papilles est le même.

Le métabolisme est revenu à + 22 % et la calcémie s'est abaissée à 105 mgr.

Sans autre traitement, le malade est revu le 30 janvier 1936. Tension rétinienne à l'œil droit : 70 ; à l'œil gauche : 60.

A droite, œdème papillaire léger ; à gauche, la papille est toujours un peu œdématiée, avec coude des vaisseaux sur son bord ; la rétine juxta-papillaire n'est pas intéressée par l'œdème. L'angioscotome est nettement élargi des deux côtés.

OBSERVATION III

M^{lle} P..., 22 ans. Crises de migraine. Troubles nerveux, émotivité. Pas de goître. Pouls rapide et instable. Crises de palpitations au moment des règles.

En juillet 1935: métabolisme basal: + 62,7 %. Hyperthyroïdie. Examen oculaire: champ visuel très rétréci pour les couleurs (rouge et vert). Il existe également un rétrécissement beaucoup moins marqué pour le blanc. Très léger œdème papillaire à droite. La papille gauche est normale. Il n'y a pas d'hypertension rétinienne.

Traitement: huit séances d'irradiations sur l'hypophyse. Amélioration des troubles fonctionnels.

En octobre 1935: pouls à 84. Métabolisme basal: + 20 %. Il persiste un rétrécissement du champ visuel pour les couleurs à droite. A gauche, le champ du rouge est beaucoup plus étendu. La papille droite est toujours mal limitée et il existe encore un œdème peripapillaire léger.

L'angioscote est normal des deux côtés; l'acuité est de 10/10 après correction d'une myopie faible (80).

En résumé, ces trois malades hyperthyroïdiens présentent un aspect d'œdème des deux papilles. Pour MM. JEANDELIZE, DROUET et GAULT (80), ce fait entraîne à quelques réflexions:

« Cet œdème papillaire a été retrouvé au cours de plusieurs examens; il doit donc être considéré comme un symptôme permanent et non pas comme un incident transitoire. Bien que peu marqué, il a été rebelle au traitement, ne s'effaçant jamais complètement chez les malades irradiés.

« Son mécanisme soulève, d'autre part, des problèmes assez délicats à résoudre. Ces malades, en

effet, ne présentaient aucun syndrome clinique d'hypertension intracrânienne. »

Dans le cas n° 1, la ponction lombaire a révélé un peu d'hypertension du liquide céphalo-rachidien et une élévation du taux de l'albumine. Mais la malade est atteinte d'insuffisance cardiaque avec œdèmes; les modifications du liquide céphalo-rachidien sont dus vraisemblablement aux troubles circulatoires cérébraux et probablement à un certain état d'œdème méningé (80).

MM. JEANDELIZE et DROUET se demandent si, dans ces cas, « l'œdème papillaire n'est pas sous la dépendance de l'hypophyse. En effet, la suractivité de la glande pituitaire peut être incriminée dans l'hyperthyroïdie et, chez certains de nos malades, nous avons pu mettre en évidence cette suractivité: d'une part, par la réaction des mélanophores dans les urines et les modifications du champ visuel, et, d'autre part, l'action favorable de la thérapeutique dirigée uniquement sur l'hypophyse. Celle-ci étant en cause, comment peut-elle provoquer l'œdème papillaire?

« Il faut rappeler une notion anatomique peu connue et bien mise en évidence par POPA: à savoir l'extrême minceur de la lame fibreuse qui sépare la cavité de la selle turcique du sinus caverneux. On conçoit donc qu'une hypophyse, qui augmente de volume, puisse à travers cette mince membrane, exercer une certaine compression latérale sur le sinus caverneux, comme elle l'exerce elle-même directement sur le sinus coronaire, et qu'en produisant en quelque

sorte une hypertension dans ces sinus, elle provoque du même coup une légère stase dans les veines ophtalmiques, qui deviennent plus saillantes et tortueuses. Pour le cas n° 2, en plus de la compression du sinus caverneux, intervient une certaine action sur le plexus sympathique qui entoure le genou de la carotide interne, entraînant un spasme de l'artère ophtalmique avec augmentation de la tension rétinienne, ce qui pourrait, par un autre mécanisme, favoriser la stase des veines ophtalmiques (80).

« En résumé, l'aspect œdémateux des papilles que l'on peut observer dans la maladie de Basedow, nous paraît être un signe nouveau important, susceptible, en raison des problèmes pathogéniques que nous venons de soulever, d'appuyer le rôle de l'hypophyse dans les cas étudiés. »

CHAPITRE III

RECHERCHE DES SIGNES HYPOPHYSAIRES DANS LA MALADIE DE BASEDOW APRÈS LE TRAITEMENT PAR LA THYROIDECTOMIE

LES RÉSULTATS DES THYROIDECTOMIES

a) *Résultats immédiats.* — PEYCELON rapporte dans sa thèse de nombreuses statistiques préopératoires (117), notamment celles de :

CRILLE (1920-21) : 1.200 à 1.500 opérations ; mortalité de 0,8 à 1,5 %.

BLACKFORD (1922) : 2.645 interventions ; 92 morts ; mortalité de 4 %.

1923. Clinique Mayo : 1.093 opérations ; mortalité de 1,7 %.

1924. Clinique Mayo : 741 malades opérés ; mortalité de 0,80 %.

1925. Clinique Mayo : 1.835 opérations ; mortalité de 0,98 %

1926. Clinique Mayo : 1.572 opérations ; mortalité de 0,82 %

PRAT, en 1927, 32 cas : 1 mort ; mortalité de 3 %.

WATON, 1928, 189 cas ; mortalité de 5 %.

TROELL, 1925, 56 opérations : 7 morts ; mortalité de 13 %.

Statistique de M. le Professeur Léon BÉRARD : sur 68 cas : 3 décès immédiats. Mortalité : 4,4 % (117).

L'intervention présente chez les basedowiens des inconvénients: ils sont exposés à une série de complications spéciales à cette affection. Le basedowien opéré présente deux sortes de complications:

1° Des accidents immédiats, mortels, rares (statistiques).

2° Des accidents secondaires plus ou moins graves qui sont la règle: la « fièvre thyroïdienne post-opératoire », diarrhée, œdèmes, cachexie et parfois ces accidents aboutissent à la mort, mais ils sont rares aujourd'hui.

b) *Résultats éloignés.* — Voici quelques statistiques (117): JUD, en 1920, rapporte 90 cas de goîtres exophtalmiques opérés par lui (thyroïdectomie sub-totale); les résultats datent de 6 ans, car il s'agit de malades opérés avant 1914:

58 guérisons	soit	65,8 %
• 12 améliorations	—	13,6 %
5 états stationnaires	—	5,6 %
15 morts tardives	—	16 %

HILDEBRAND (1923) publie 284 cas datant de 5 ans:

125 guérisons	soit	54 %
79 guérisons	—	34 %
25 améliorations légères	—	10 %
5 états stationnaires	—	2 %

PEMBERTON (1923) apporte une statistique de la « Mayo Clinic » complète et détaillée, donnant le taux de la mortalité tardive et portant uniquement sur des opérés avant 1916.

Ces résultats datent de 5 ans :

Sur 345 malades	34 morts tardives.
188 guérisons complètes, avec retour intégral à la santé	25 %
88 grandes améliorations avec capacité de travail normale	25 %
28 améliorations avec persistance de troubles....	8 %
9 malades non guéris	3 %

LANDAU (1927) rapporte les cas opérés à la clinique d'HILDEBRAND de 1919 à 1925 (hémithyroïdectomies et thyroïdectomies subtotaux) :

97 cas avec : 21,6 % de guérisons.
40,9 % de grandes améliorations.
1 % stationnaires.
21,6 % d'améliorations.

La statistique de M. le Professeur BÉRARD (117) comporte 45 cas de résection thyroïdienne, dont les résultats se décomposent de la façon suivante :

1° 4 morts, soit	9 %
(3 morts immédiates, une mort tardive).	
2° 10 guérisons totales, soit	22 %
(1 depuis 12 ans, 5 depuis 4 ans, 2 depuis plus d'un an, 2 depuis moins d'un an).	
3° 16 grandes améliorations : avec guérison fonctionnelle et générale, mais avec persistance de quelques signes physiques, soit.....	35,5 %

parmi elles :

I. M^{me} B..., 40 ans. Maladie de Basedow rebelle. Interventions multiples : hémithyroïdectomie droite. Ligature de l'artère thyroïdienne supérieure gauche. Sympathectomie

bilatérale. Grosse amélioration, mais persistance de nervosité, d'irritabilité. Capacité de travail incomplète. Persistance d'une légère exophtalmie. Pouls instable.

II. *M^{me} B. G...*, 30 ans. Maladie de Basedow datant de 8 ans. Hémithyroïdectomie. Amélioration. Cependant : persistance d'un état anormal de nervosité, de crises, de palpitations assez fréquentes ; tremblement. Le pouls reste à 100.

III. *M^{lle} S...*, 31 ans. Maladie de Basedow datant d'un an. Thyroïdectomie partielle. Amélioration. Symptômes résiduels : état d'excitation nerveuse accentué. Persistance d'un tremblement moins intense qu'auparavant.

4° 12 améliorations simples, soit 26,5 %

Parmi elles :

IV. *M^{me} V...*, 23 ans. Maladie de Basedow datant de 2 ans. Hémithyroïdectomie. 3 mois après l'intervention : grosse amélioration ; mais, 7 ans après, divers troubles s'accroissent : crises de palpitations, bouffées de chaleur, sensation de fatigue générale. Persistance d'un certain degré d'exophtalmie, tremblement léger, pouls à 120. Le lobe thyroïdien gauche, laissé en place, fait saillie, augmenté de volume.

V. *M^{me} U...*, maladie de Basedow, datant de 6 ans. Ligature des artères thyroïdiennes droites. Puis hémithyroïdectomie gauche. Résultat incomplet : disparition des principaux troubles fonctionnels : palpitations, insomnie, troubles sudoraux. Des crises intermittentes de diarrhée et de bouffées de chaleur persistent. Nervosité très marquée ; crises de dépression psychique. Exophtalmie prononcée à droite.

VI. *M^{me} J...*, 34 ans. Maladie de Basedow. Thyroïdectomie subtotal. Deux ans après l'intervention, la malade conserve des troubles psychiques avec tendance à l'anxiété.

D'après ces statistiques, la guérison absolue est peu fréquente ; en général l'opération laisse après elle

des séquelles plus ou moins marquées suivant les cas (117): la persistance d'un léger état d'excitation nerveuse est un fait très fréquent; les palpitations douloureuses diminuent après l'opération, mais il n'est pas rare de les voir persister en partie, ne revenant qu'à intervalles espacés et sous l'influence de causes occasionnelles telles que: travaux pénibles, émotions, etc.

Malgré le retour à une activité presque normale, certains symptômes thyroïdiens persistent encore; en effet: de nombreux malades conservent un pouls rapide, de l'exophtalmie. La tachycardie, toujours influencée, se réduit pour tomber au-dessous de 100; mais il est rare de voir le pouls revenir complètement à la normale; il se maintient aux environs de 80 à 90 pulsations et garde longtemps son caractère d'instabilité.

L'exophtalmie est, avec la tachycardie, le symptôme le plus tenace. Elle persiste telle quelle, ou atténuée, dans la moitié des cas (au minimum).

La régression est plus lente que celle des autres symptômes: elle est asymétrique. Des malades observés de façon espacée après l'intervention, présentent une prédominance de l'exorbitisme, tantôt sur l'œil gauche, tantôt sur le droit. Après une rapide diminution dans les premiers mois, l'exophtalmie se stabilise fréquemment, et les yeux gardent une proéminence qui ne décroît plus. Le métabolisme basal est toujours influencé par la thyroïdectomie. MAYO observe son retour à la normale dans 50 % des cas et sa descente à un taux moyen de + 14 % dans

les autres cas. Sur 100 cas de thyroïdectomies subtotales, ELLIOTT le trouve normal dans 87 %, égal à + 10 % dans 5 %, et de + 10 % dans 8 % des cas.

PEYCELON, après son étude du métabolisme basal post-opératoire (117), tire les conclusions suivantes : « le métabolisme subit toujours une chute rapide après l'intervention et peut parfois redescendre aux environs de la normale, dans les jours qui la suivent. Son amélioration se poursuit dans les mois suivants, mais à un rythme plus lent.

« De plus, il est habituel de voir persister un léger degré d'élévation de son taux, le métabolisme revenant rarement à la normale de façon complète. »

Après traitement au lugol, ces séquelles post-opératoires persistent. La guérison absolue, avec disparition totale de tous les symptômes basedowiens subjectifs ou objectifs, avec retour du pouls à la normale et cessation de l'exophtalmie, correspond, d'après PEYCELON, à un taux de 20 % (117).

« La guérison relative est beaucoup plus fréquente. Le malade est complètement libéré des troubles fonctionnels, a repris du poids, mais garde quelques symptômes physiques légers, un certain degré d'exophtalmie et d'instabilité du pouls. »

M. DROUET se demande « si l'explication de ces séquelles ne doit pas être cherchée dans l'hyperfonctionnement hypophysaire » (45).

A deux malades opérées de leur goître exophtalmique, notre maître appliqua les mêmes techniques des recherches mises par lui en œuvre chez les autres hyperthyroïdiennes avant tout traitement (épreuve de

la réaction des mélanophores dans les urines et étude du champ visuel).

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le Professeur JACQUES)

M^{me} Ort..., maladie de Basedow, M.B. = + 80 %.

Thyroïdectomie. Un mois après : l'examen du champ visuel révèle un rétrécissement bitemporal du champ, très net pour le blanc. Recherche pendant 18 jours de la réaction des mélanophores : phases : négative de 3 jours, positive de 2 jours, négative de 6 jours, positive de 2 jours et négative de 5 jours.

OBSERVATION II

M^{me} Pocl..., 48 ans ; opérée il y a deux ans pour maladie de Basedow.

Métabolisme basal actuellement égal à + 2 %.

Céphalée frontale et bitemporale. Pouls à 90.

Tension artérielle : 22/12 (Vaquez).

Légère exophtalmie. Grande nervosité ; troubles vasomoteurs ; malade encore réglée.

Examen oculaire : Rétrécissement bitemporal aux deux yeux pour le blanc, le vert et le rouge.

Réaction des mélanophores positive dans les urines ; durée de la recherche : 21 jours ; phases : négative de 4 jours, positive de 2 jours, négative 7 jours.

Pour ces deux malades, examinées plus ou moins longtemps après l'intervention chirurgicale (chez lesquelles M. le Professeur DROUET a mis en évidence des signes indiscutables d'hyperpituitarisme : *rétrécissement du champ visuel et réaction positive des mélanophores*), « l'opération n'a fait que supprimer la part thyroïdienne du syndrome et a laissé subsister la part hypophysaire » (45).

Or, MM. Marcel LABBÉ, VILLARET, JUSTIN-BEZANÇON et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER distinguent (92) dans la maladie de Basedow deux éléments :

1° Des phénomènes d'hyperthyroïdie accessibles à certains traitements, inaccessibles aux effets de certains médicaments sympatholytiques.

2° Un syndrome neuro-végétatif qui résiste au traitement dirigé contre l'hyperthyroïdie, mais qui peut être amélioré par les médicaments sympatholytiques.

M. le Professeur DROUET pose le principe de l'intervention possible des troubles hypophysaires dans ce syndrome neuro-végétatif (45) : « L'hypothèse est plausible et elle est appuyée déjà par un certain nombre d'arguments. On sait, par exemple, que les extraits post-hypophysaires sont sympathicotropes et que, d'autre part, dans le système hypophyso-tubérien, la glande pituitaire est en liaison fonctionnelle avec les noyaux végétatifs tubériens. »

Dans la maladie de Basedow, après la thyroïdectomie (de même qu'avant cette intervention), on peut mettre en évidence des signes indiscutables d'hyperpituitarisme.

CHAPITRE IV

ARGUMENTS THÉRAPEUTIQUES EN FAVEUR DU RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE FONCTIONNEMENT THYROIDIEN

A) Avantages et inconvénients des divers traitements actuels du Basedow Leurs séquelles post-thérapeutiques

Dans notre étude précédente, sur la thyroïdectomie, nous avons remarqué que le traitement chirurgical ne donne pas toujours des résultats parfaits. L'intervention laisse après elle des séquelles plus ou moins importantes (exophtalmie, tachycardie, etc.), et la guérison médicale absolue est rare.

Les diverses méthodes thérapeutiques du goître exophtalmique, employées actuellement, présentent également des inconvénients et les résultats sont parfois très inconstants.

I. — LE TRAITEMENT IODÉ

L'iode a, de tout temps, été utilisé dans le traitement du goître exophtalmique.

PEYCELON (117), à propos du traitement iodé, dégage les faits suivants : « l'iode amène une amélio-

ration manifeste, mais qui ne porte pas au même degré sur tous les troubles. Certains symptômes sont amendés, mais d'autres sont à peine influencés ».

La tachycardie est modifiée de façon variable. Le pouls revient rarement à sa fréquence normale, garde son instabilité, car la tachycardie réapparaît à la moindre émotion. Comme l'a montré Marcel LABBÉ (87), les symptômes purement thyroïdiens sont influencés, mais les signes relevant d'une hyperexcitation du sympathique sont à peine modifiés: l'exophtalmie persiste, le goître n'est pas modifié dans son volume ni sa vascularisation.

PEYCELON (117) a vu, dans un certain nombre de cas, le métabolisme basal « s'abaisser toujours, revenir parfois aux environs de son taux normal, sans jamais l'atteindre ». Selon lui, « la rémission iodique n'est jamais complète et équivalente à une guérison ». Certains malades ne sont pas influencés par l'iode (117).

FRASER (53) observe des malades rebelles au traitement iodé, la médication est restée inefficace.

REDLICH (120) et BIEDL enregistrent des échecs dans la porportion de 1 sur 3.

LABBÉ (89) rapporte des insuccès: chez certains malades, les symptômes ne s'amendent pas.

PLUMMER et BOOTHBY (118) pensent que l'action bienfaisante de l'iode n'est que passagère, sa prolongation n'entraîne aucune rémission progressive des symptômes.

STARR (137) a étudié spécialement l'hyperthyroïdisme au cours de la médication iodée. D'après lui,

il faut utiliser cette thérapeutique uniquement en vue d'une action préparatrice à l'intervention, car ses résultats secondaires sont défectueux, le métabolisme basal remonte à son taux primitif, les troubles cliniques réapparaissent graduellement. L'efficacité de l'iode est limitée, la suppression des symptômes basedowiens n'est que temporaire.

II. — LA SYMPATHECTOMIE

La sympathectomie peut donner des améliorations, mais elle ne guérit que rarement la maladie de Basedow. Les défenseurs de cette intervention ont publié leurs résultats favorables; voici quelques résultats:

CHALIER (33) rapporte la statistique intégrale de JABOULAY, comprenant 31 cas:

Six malades sont morts dans les premiers temps qui ont suivi l'intervention.

Trois sont partis sans donner de renseignements. Sur les 22 restants, il y a 12 morts tardives; 10 étaient vivants de 8 à 14 mois après l'intervention et se trouvaient complètement guéris ou améliorés.

En 1924, M. le Professeur PATEL, à la Société de Chirurgie de Lyon, présente une malade opérée par JABOULAY depuis 26 ans; cette malade présentait encore de l'exophtalmie, mais paraissait guérie de ses autres symptômes (117). LEMOINE, en 1927, à la Société belge de chirurgie, rapporte le cas d'une basedowienne dont le M.B. tomba de + 30 p. 100 à + 5 p. 100 et dont le poids augmenta de 20 kilogr. un an après la sympathectomie. Ces bons résultats nous prouvent que la sympathectomie n'est pas sans

action, mais elle est passible, malgré tout, de graves objections.

La glande thyroïde hyperplasiée restant intacte après l'intervention, l'hyperthyroïdisme et les troubles de la nutrition persistent. L'amélioration apparente porte sur l'exophtalmie et la tachycardie surtout, puisque les produits toxiques ne peuvent agir sur le cœur et les éléments de l'œil, par suite de la suppression des conducteurs nerveux qui les commandent (117). Le métabolisme basal n'est pas influencé et reste élevé après l'opération. Et même, dans de nombreux cas, l'exophtalmie persiste (KOCHER, REINHARDT, PATEL), la tachycardie est rarement améliorée de façon notable.

PECELON (117) cite plusieurs cas de sympathectomie chez des malades observées par M. le Professeur BÉRARD.

a) Maladie de Basedow datant de 7 ans : après une sympathectomie bilatérale, le syndrome basedowien persiste au complet après deux ans, avec exophtalmie non rétrocedée, tremblement très marqué, tachycardie à 120, persistance du goître et des phénomènes vasculaires, persistance d'un taux métabolique à 46 p. 100.

b) Chez une autre malade « une double sympathectomie ne donna qu'une légère amélioration subjective avec persistance des signes cliniques et d'un taux métabolique à + 32 p. 100 au-dessus de la normale et où une thyroïdectomie subtotale pratiquée secondairement donna une cessation rapide des troubles avec retour du taux métabolique à la normale une vingtaine de jours après l'intervention ». (117).

c) Enfin, une troisième malade, basedowienne depuis 18 mois, subit l'ablation du ganglion cervical supérieur gauche (D^r LERICHE), son état resta stationnaire (117).

On ne peut considérer la sympathectomie comme un traitement curatif de l'hyperthyroïdie.

III. — LIGATURE DES ARTÈRES THYROÏDIENNES

Ces ligatures ne sont que très exceptionnellement capables de donner une amélioration complète et stable, équivalente à une guérison (117).

Leur action est réelle, mais transitoire: l'exophtalmie et le goître ne sont pas influencés.

L'amélioration transitoire ne dure que quelques mois, un an au maximum. Les troubles basedowiens réapparaissent progressivement, en particulier la tachycardie, les troubles nerveux (117).

IV. — TRAITEMENT PAR LES AGENTS PHYSIQUES: RAYONS X ET RADIUM

BÉCLÈRE (27), DELHERM (42), BARJON (22) ont rapporté de fort belles statistiques en faveur du traitement par les agents physiques, de la maladie de Basedow.

Mais la médication par les rayons X ou le radium est passible de graves objections (117).

a) Les irradiations thyroïdiennes peuvent entraîner une poussée congestive déclenchant une crise d'hyperthyroïdisme aiguë, analogue à celles qui suivent les

interventions sanglantes; PEYCELON (117) signale le cas suivant :

M^{me} B..., 40 ans. Après une grippe grave : apparition progressive de tachycardie, tremblement, diarrhée, avec augmentation de volume du cou, exophtalmie très marquée.

Après une application de radium pendant 36 heures, des accidents d'hyperthyroïdisme aigu apparaissent avec diarrhée incoercible, délire, tachycardie incompressible.

Selon PEYCELON (117) « Parmi huit cas traités par les agents physiques, quatre fois le traitement n'a été suivi d'aucune modification dans l'évolution de l'hyperthyroïdisme, quatre fois il y eut une amélioration, mais très légère ». Les rémissions obtenues ne sont pas durables; « M. le Professeur BÉRARD ne se souvient pas avoir eu un résultat définitif avec les agents physiques ».

Ces faits font rejeter la radiothérapie de la glande thyroïde par la plupart des chirurgiens étrangers: LIED et HALD (93), SÜDECK (139), MAYO (107), MELCHIOR (108), HILDEBRAND (62).

Nous avons passé en revue tous les traitements médicaux ou chirurgicaux de la maladie de Basedow.

Bien que ces divers modes de traitement procurent des résultats très souvent intéressants, des séquelles thérapeutiques s'observent malgré tout dans un trop grand nombre de cas.

Il semble qu'on ne puisse jamais faire régresser tous les symptômes du Basedow, lorsque les moyens thérapeutiques mis en œuvre interviennent sur la glande thyroïde seule. Nous pensons que les séquelles persistantes sont dues à l'hyperpituitarisme associé.

B) Utilité de la radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse associée ou non aux autres traitements dans la maladie de Basedow

OBSERVATIONS CLINIQUES A L'APPUI

Le fait de l'échec de la thérapeutique dirigée uniquement sur la glande thyroïde, plaide en faveur de l'intervention d'un autre facteur dans la production de la maladie de Basedow.

Or, les arguments expérimentaux et la plupart des arguments cliniques (l'hormone mélanophorotrope, le rétrécissement du champ visuel), nous montrent l'existence d'un hyperpituitarisme probable au cours de la maladie de Basedow.

Cet hyperpituitarisme explique l'absence de régression de certains symptômes observée plus haut.

Pour guérir complètement cette affection, il faudrait traiter l'hyperpituitarisme: deux procédés s'offrent pour cela: l'hypophysectomie et la radiothérapie hypophysaire. Mais l'ablation partielle ou totale de l'hypophyse serait une intervention chirurgicale trop sérieuse, disproportionnée à la maladie de Basedow.

La radiothérapie hypophysaire est d'une utilisation plus facile, elle est beaucoup plus employée. ZIMMERN (149) mentionne que l'irradiation de l'hypophyse a été conseillée par BORAK dans les hyperthyroïdies de la ménopause.

Anna JUGENBURG a réuni quelques cas où cette localisation a réduit le métabolisme basal et la tachycardie chez les femmes âgées,

HAYER (149) la juge efficace contre la céphalée, les bouffées de chaleur, l'insomnie, il en recommande l'emploi conjointement avec l'irradiation thyroïdienne chez les femmes qui ont du déséquilibre mental ou un traumatisme psychique à l'origine.

MM. MERKLEN et E. ARON (110), ont utilisé la radiothérapie chez une basedowienne dont l'hypophyse leur paraissait en cause, car la recherche de la thyro-stimuline dans les urines fut positive. Il s'agit d'une malade dont nous avons fait mention dans le deuxième chapitre des considérations cliniques (obs. IV).

Voici le résumé du début de cette observation :

M^{me} E..., Marie, 56 ans, se fait admettre à l'hôpital pour amaigrissement progressif et diarrhées opiniâtres. Depuis l'âge de 24 ans, elle est porteuse d'un goître qui ne s'est modifié en rien depuis lors. La malade se plaint de sueurs, son caractère est irritable.

L'hyperthyroïdisme est accompagné d'une élévation notable du métabolisme basal (à 50 %). Les cliniciens ont voulu apprécier la participation éventuelle de la préhypophyse au déséquilibre enregistré.

Forte réaction par injection de l'urine au cobaye ; la thyro-stimuline et la gonado-stimuline étaient en effet anormalement élevées.

L'hypophyse fut soumise à un traitement radiothérapique destiné à diminuer son activité, dans le but d'obtenir une contre-épreuve.

Du 16 au 28 novembre 1932, le traitement ne consista qu'en irradiations fortes de l'hypophyse. A la suite de cette thérapeutique : amélioration de l'état général de la malade. Le poids passe en 28 jours de 45 à 49 kilogrammes ; le tremblement diminue, les diarrhées s'amendent, le métabolisme basal s'abaisse à + 20 %. La tachycardie persiste entre 90 et 110,

le goître garde ses dimensions. La recherche des hormones préhypophysaires dans l'urine à l'issue du traitement a montré que celles-ci ont beaucoup diminué: réaction presque nulle.

Cette observation nous prouve que l'hyperthyroïdie peut relever de l'hyperpituitarisme.

Notre maître, M. le Professeur P.-L. DROUET a traité de nombreuses malades par la radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse et a obtenu d'excellents résultats. Ses recherches poursuivies depuis longtemps sur l'hypophyse dans le service de clinique médicale de M. le Professeur ETIENNE, en liaison avec le laboratoire d'histologie de M. le Professeur R. COLLIN, l'ont amené à attribuer un rôle de premier plan à l'hypophyse dans la maladie de Basedow. En intervenant sur l'hypophyse, M. P.-L. DROUET a tenté de modifier cette maladie et « à chercher ainsi, à côté d'un résultat thérapeutique, une démonstration de notre hypothèse de départ ».

L'hypothèse de l'hyperpituitarisme primitif (G. ETIENNE, P.-L. DROUET) conduit à des tentatives thérapeutiques dirigées uniquement contre la suractivité hypophysaire dans le but de faire disparaître l'hyperthyroïdie secondaire.

Voici 5 observations publiées par nos Maîtres MM. les Professeurs G. ETIENNE et P.-L. DROUET (48).

OBSERVATION I

M^{lle} Bris..., 38 ans. Maladie de Basedow à tableau clinique complexe. Légère exophtalmie. Corps thyroïde hypertrophié et sujet à des poussées de gonflement transitoire. Emotivité,

anxiété, bouffées de chaleur fréquentes. Rougeurs faciles du visage. Insomnie. Pas de tremblement notable. Pas d'amaigrissement, plutôt tendance à l'embonpoint.

Pouls rapide, instable, oscillant de 96 à 100 pulsations. Menstruation irrégulière avec souvent des arrêts de 3 à 4 mois. Troubles circulatoires périphériques marqués par des crampes dans les mollets et l'engourdissement des doigts. Le début de la maladie remonte à l'âge de 18 ans. Le 10 mars 1923, examen oculaire (Professeur JEANDELIZE): acuité normale; champ visuel normal pour le blanc, le bleu et le rouge, mais rétréci pour le vert du côté temporal aux deux yeux.

Pas de recherches d'hormones hypophysaires dans les urines. Tension artérielle: 155/90.

Métabolisme basal (D^r VÉRAIN):

24 mai 1932	+ 51 %
20 juin 1933	+ 40,8 %

Examen du sang (2 mars 1933):

Globules rouges	5.220.000
Globules blancs	6.400

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	59 %
Polynucléaires éosinophiles	5 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	13 %
Moyens mononucléaires non granuleux	13 %
Moyens mononucléaires granuleux	5 %
Grands mononucléaires	4 %
Glycémie	1 gr. 14
Chlore globulaire	2 gr. 12
Chlore plasmatique	3 gr. 75

Le 20 juin 1933, on commence le traitement radiothérapique sur l'hypophyse (D^r HANRIOT).

Technique: Six séances dont trois de chaque côté à raison d'une application tous les deux à trois jours. Durée: une

heure, 200.000 volts, 3 milliampères ; distance : 30 centimètres ;
filtres : 2 millimètres d'aluminium et 1 millimètre de cuivre,
soit au total 3.000 R. environ.

Le traitement terminé le 6 juillet est très bien supporté.
Le 8 juillet, la tension artérielle est à 145/85. L'amélioration
de l'état général a commencé dès la fin du traitement et a
évolué progressivement.

En octobre 1933, émotivité très atténuée, sommeil meilleur ;
les crises anxieuses ont disparu. Pouls : 96 ; tension : 145/85.
Métabolisme basal : + 14,2 %. Le 30 janvier 1934 : n'accuse
plus de malaises, se considère comme allant très bien. Pouls :
92.

Le 31 mai 1934 : état général toujours très bon, mais les
règles ne sont pas réapparues depuis 4 mois.

OBSERVATION II

M^{me} Lan..., 38 ans, mariée, deux enfants. Vers l'âge de
20 ans, sans raison apparente, note un amaigrissement pro-
gressif et l'apparition d'une émotivité marquée. La base du
cou augmente de volume. La malade présente des rougeurs
fréquentes et du tremblement des mains. Mariage à 26 ans.

Petit à petit, les troubles fonctionnels augmentent, en
même temps qu'apparaissent des palpitations et de l'essouffle-
ment.

En août 1931 ; en Suisse : métabolisme basal : + 31,2 %.

Examen du sang :

Globules rouges	6.100.000
Globules blancs	6.025

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	64 %
Polynucléaires basophiles	0,5 %
Polynucléaires éosinophiles	3,5 %
Lymphocytes	30 %
Mononucléaires	2 %

Un essai antérieur de traitement à l'hépatrol avait augmenté notablement la tendance aux rougeurs et fait apparaître des éblouissements, des bourdonnements d'oreille et de la céphalée.

Le 15 février 1933, on note de l'exophtalmie, une coloration vultueuse du visage et du cou, du tremblement des mains. La malade se plaint d'insomnie, de céphalée matinale et de forte émotivité.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes; la rate est percutable; la vésicule est douloureuse à la pression. Troubles intestinaux liés à une cholécystite chronique que la radiographie après foriod montre non calculeuse.

Pouls: 92. Tension artérielle: 18/9 (Vaquez).

Formule sanguine:

Globules rouges	4.620.000
Globules blancs	7.350
Polynucléaires neutrophiles	65 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	15 %
Moyens mononucléaires non granuleux.	9 %
Moyens mononucléaires granuleux ...	2 %
Grands mononucléaires	4 %
Cellules de Türk	1 %
Métabolisme basal %	+ 39,2

Un essai de traitement au lugol est mal toléré; un essai à l'hémato-éthylroïdine n'apporte aucun soulagement appréciable.

Le 3 mars 1933, un examen oculaire montre: un rétrécissement du champ visuel bitemporal pour le blanc, surtout net à l'œil gauche, avec encoche au quadrant supérieur à l'œil droit.

Une radiographie de la selle turcique indique une selle normale, mais de grandes dimensions. La recherche de la réaction des mélanophores dans l'urine est positive.

Le 6 mai, on institue un traitement par radiographie péné-

trante sur l'hypophyse. Six séances sont faites jusqu'au 20 mai, dont trois de chaque côté.

Au total, 3.000 R. sont appliqués.

Le 13 mai (quatrième séance), la malade accuse un certain soulagement; la céphalée du matin n'existe plus; l'émotivité s'atténue, la rougeur du visage tend à disparaître.

Le 20 mai, à la sixième séance, le pouls est à 76, la tension à 154/90. L'état général est transformé; le sommeil est redevenu normal et calme. La nervosité est très nettement diminuée. L'exophtalmie est disparue. L'entourage de la malade confirme l'amélioration générale et la disparition de l'exophtalmie. A part un peu d'asthénie, le traitement a été bien supporté. Le 12 juillet: pouls 80; tension: 159/90. M. B. = + 39,7 %.

Le bon état général se maintient toujours. Seules persistent des crises hépato-intestinales avec douleur vésiculaire et diarrhée; le 9 septembre, pouls: 80 à 88; tension: 15/8. Devant la persistance des troubles dus à la cholécystite, on essaie quelques injections de post-hypophyse pour exciter la contraction et favoriser le drainage de la vésicule. Les injections sont très mal supportées; elles reproduisent les signes du basedowisme antérieur: rougeur, émotivité, tachycardie, énervement.

Le 1^{er} décembre: pouls à 78. Le 9 février 1934: métabolisme basal = + 21 %.

En mars 1934: pouls à 80. Tension artérielle: 155/85. Du point de vue Basedow, l'état se maintient satisfaisant. Seul, l'état hépatique persiste toujours.

OBSERVATION III

M^{me} Berh..., 26 ans, mariée, un enfant. Il y a 4 ans, note un amaigrissement progressif. A 24 ans, accouchement très laborieux.

En novembre 1934: Exophtalmie bilatérale; corps thyroïde augmenté de volume; tremblement menu et rapide des mains; tachycardie accentuée oscillant de 100 à 160 pulsations. Pal-

pitations très marquées; dyspnée d'effort; nervosisme avec insomnie; agitation.

Examen oculaire: Pas de lésion du champ visuel. Réaction des mélanophores positive dans les urines et demeurant négative pendant le traitement radiothérapique.

Traitement: Huit séances d'irradiations sur l'hypophyse (D^r LAMY) à raison de quatre par côté et d'une séance tous les deux à trois jours. En tout: 1.600 R. environ.

Traitement terminé le 22 décembre 1933.

Quelques jours après: métabolisme basal: 13 %. L'amélioration est manifeste. L'exophtalmie a disparu. L'émotivité, le tremblement sont très atténués. Les palpitations ont diminué d'intensité.

Le 10 avril, la malade qui était retournée en Seine-Inférieure, communique des renseignements sur son état: sommeil redevenu rapidement calme; le poids est passé de 46 kilogrammes 600 à 50 kilogrammes fin janvier, 52 kilogrammes fin février et 53 kilogrammes fin mars. Les forces sont normales, les palpitations entièrement disparues et ne réapparaissent qu'au moment des règles. Le pouls est diminué de fréquence, mais la malade ne nous fournit aucune précision à cet égard.

OBSERVATION IV

M. Val..., 50 ans. Maladie de Basedow. Spécificité contractée en 1913. Depuis 1931 se plaint de sueurs fréquentes, bouffées de chaleur, vertiges, céphalée. On découvre à cette date une tension artérielle à 22/5. En 1933, une exophtalmie très marquée apparaît, le malade devient plus nerveux, plus irritable. En janvier 1934, à son entrée à l'hôpital, on note: exophtalmie prononcée, avec fixité du regard; amaigrissement progressif. Pas de goître apparent. Pouls à 78. Palpitations, dyspnée d'effort. Tremblement des mains. Anxiété, irritabilité, agitation.

Douleurs rétro-sternales. La pointe du cœur est abaissée

dans le 6^e espace, sur la ligne mamelonnaire. Tension artérielle: 17/7 (Vaquez). Métabolisme basal: + 56,6 %.

Examen oculaire (9 février 1934): Champ visuel normal pour le blanc, mais rétréci aux deux yeux pour le rouge et le vert.

Réaction des mélanophores fortement positive dans les urines, mais devenant définitivement négative après la deuxième séance de radiothérapie.

Traitement: Huit séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse (D^r LAMY), environ 1.600 R. pour les deux côtés.

Le 4 mars, aussitôt la huitième séance, métabolisme basal: + 68,5 %. Amélioration notable de l'état général. Les palpitations, l'éréthisme cardiaque sont en voie de disparition; la tension artérielle est à 13/6. L'émotivité, le nervosisme s'atténuent. L'exophtalmie a diminué.

Le 10 mars, un nouvel examen oculaire montre un élargissement très net du champ de vision pour les couleurs verte et rouge par rapport à l'examen précédant le traitement.

Le 9 mai, le métabolisme basal est diminué: + 31,6 %. L'état général se maintient toujours bon.

OBSERVATION V

M^{me} Poins..., 38 ans. Examinée pour la première fois en avril 1931 pour une maladie de Basedow dont le début paraît remonter à quelques mois, à la suite de fatigues physiques et d'émotions apparues en soignant une proche parente atteinte de démence sénile.

On note à cette époque: exophtalmie, goître, tachycardie à 140, palpitations, amaigrissement, asthénie, nervosité, tremblement, insomnie. Poids: 60 kilogrammes. Tension artérielle: 155/70. Métabolisme basal: + 37,7 %.

Pendant trois mois, la malade est soignée: d'abord par l'hémato-éthyroïdine, puis par le Lugol. Les traitements sont bien supportés et exercent, surtout le Lugol, une activité manifeste sur l'état général, sur le poids qui passe de 60 kilo-

grammes à 77 kilogrammes et le métabolisme basal qui revient assez facilement autour des chiffres normaux. Mais, dès qu'on arrête l'iodothérapie, le métabolisme remonte immédiatement pour redescendre dès la reprise du traitement.

Au début de février 1934, après une longue période de lugol, le métabolisme est à $-5,5\%$. A ce moment, l'exophtalmie existe toujours, le poids est à 77 kilogrammes et il persiste encore de l'instabilité cardiaque et de la nervosité. Au lieu de reprendre le lugol, on institue un traitement radiothérapique sur l'hypophyse: huit séances (quatre de chaque côté) sont faites, du 13 février au 5 mars (D^r LAMY), en tout 1.600 R. (800 de chaque côté).

Le 15 mars 1934: métabolisme basal = $+29,4\%$.

Le 17 avril 1934: métabolisme basal = $+11,9\%$.

Poids: 76 kilogrammes. Pouls: 80. Tension: 13/8.

L'exophtalmie est à peu près disparue, de même le tremblement. Depuis la dernière séance d'irradiation, la malade a traversé une très bonne période; seule existe un peu de céphalée sus-occipitale.

Le 8 mai 1934: métabolisme basal = $-7,5\%$.

Poids: 77 kilogrammes. Tension: 120/75. Pouls: 74.

Etat général excellent. L'exophtalmie et le tremblement se maintiennent disparus et le corps thyroïde est très diminué.

Le 29 mai 1934: métabolisme basal = $-5,3\%$.

Poids: 78 kilogrammes. Fonctionnement organique général normal. De même au début de juillet.

« Les quatre premières malades ont reçu comme unique traitement des irradiations sur l'hypophyse.

Sous l'influence des rayons X, on observe:

1° Dans tous les cas, une notable amélioration de l'état général et des forces, la disparition progressive du nervosisme, de l'irritabilité, du tremblement (I, II, III);

2° L'atténuation de la tachycardie (II, III);

3° La diminution de l'exophtalmie;

4° La baisse constante du métabolisme basal: il est redevenu normal deux fois, subnormal une fois et en voie d'abaissement une fois.

La rapidité d'apparition de cette modification est fort variable: immédiatement (obs. III), en trois mois et demi (n° I), en neuf mois (II).

Dans le quatrième cas, sous l'influence de l'irradiation, il semble y avoir eu: d'abord, une exagération momentanée de l'hyperthyroïdie sous l'effet probable d'une excitation passagère de l'hypophyse, puis secondairement et progressivement, une descente du métabolisme qui monte d'abord à $+ 68,5$, puis redescend en deux mois à $+ 31$ » (48).

OBSERVATION VI

M. Bret..., 50 ans. Basedowien (35).

Examiné le 18 juin 1932. Traité depuis plusieurs mois déjà par la radiothérapie et le traitement anti-syphilitique. Depuis le traitement, la réaction des mélanophores est constamment négative.

OBSERVATION VII (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé DROUET)

M^{me} Mor..., Alice, 50 ans. Hyperthyroïdie. Asystolie. Cultivatrice. Mariée; un enfant bien portant. Veuve depuis 1908.

Antécédents personnels: réglée à 13 ans, toujours normalement. Fièvre typhoïde à 18 ans.

En 1933, suppression des règles. Surviennent alors des bouffées de chaleur, un état nauséux, un dégoût pour l'alimentation, une nervosité de plus en plus accrue et même

un changement de caractère. Puis lentement le corps thyroïde s'hypertrophie et l'exophtalmie apparaît. Peu à peu la malade ressent des palpitations pénibles et présente de la diarrhée par intermittence. Progressivement les troubles cardiaques augmentent : palpitations, dyspnée d'effort considérable et bientôt œdème des jambes, parallèlement à une nervosité très marquée.

Elle entre à l'hôpital (service de M. le Professeur ETIENNE) le 28 mai 1934.

On note à ce moment le tableau clinique d'une insuffisance cardiaque manifeste : l'œdème des membres inférieurs est considérable, il remonte même jusque l'abdomen. La dyspnée est très marquée et s'accompagne d'angoisse dans la région précordiale quand la malade est allongée. La pointe du cœur bat dans le 6^e espace, près de la ligne mamelonnaire. Le cœur est rapide : 150 pulsations, arythmique, avec de nombreuses extra-systoles. On note un souffle systolique à intensité maxima au niveau du foyer aortique et se propageant sur la pointe en la débordant légèrement vers l'aisselle. Tension artérielle : 16/10. Du côté de l'appareil pulmonaire on note une toux sèche, fréquente, surtout quand la malade bouge et s'allonge dans son lit. La base gauche est congestionnée ; on note des râles sous-crépitants à son niveau.

A la base droite : zone assez large de submatité. Le foie, douloureux à la pression, déborde légèrement le rebord des fausses côtes. Les urines sont diminuées : traces d'albumine, pas de sucre.

Au niveau du cou, on note un corps thyroïde assez volumineux, un peu plus développé à droite qu'à gauche, animé de battements légers transmis par les carotides.

Les yeux sont en exophtalmie, avec rareté du clignotement des paupières. La face est cyanosée. Aux mains : tremblement menu et rapide des doigts.

Prurit intolérable aux jambes et à la paroi abdominale. Emotivité et nervosité considérables, avec agitation et insomnie.

Il existe un léger état fébrile avec température vespérale oscillant de 37 à 38°.

Après quelques jours de repos au lit, l'agitation se calme un peu et le pouls revient à 130, en même temps les œdèmes diminuent légèrement. Le 7 juin: on pratique une ponction évacuatrice de la plèvre droite qui permet de ramener 500 c.c. de liquide faiblement hémorragique. On prescrit de la digitaline (10 gouttes par jour).

Les examens biologiques indiquent:

Urée: 0 gr. 24. B.W négatif.

Formule sanguine:

Globules rouges	4.830.000
Globules blancs	15.800
Polynucléaires neutrophiles	78 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	6 %
Mononucléaires moyens non granuleux.	5 %
Mononucléaires moyens granuleux	1 %
Grands mononucléaires	9 %

Pas d'éléments anormaux.

Le liquide pleural contient du sang en grande quantité, avec un taux d'albumine à 20 gr. 50. Un examen des yeux (service de M. le Professeur JEANDELIZE) montre:

Exophtalmie: O.D. = 16; O.G. = 20.

Champ visuel sensiblement normal pour le blanc et les couleurs. Fonds d'yeux: aspect d'œdème papillaire; des deux côtés à l'angioscotométrie: *élargissement de la tache avcugle.*

On pratique alors une radiographie de la selle turcique qui n'indique rien d'anormal, et une ponction lombaire, qui montre:

Tension (appareil de Claude): 29 en position couchée. Cellules: 1,4 lymphocytes. Albumine: 0,47. Glucose: 0,62.

Le 18 juin, métabolisme basal: + 23,7 %. Poids: 47 kg. 3. Le 22 juin: on commence un traitement par la radiothérapie transhypophysaire: 6 séances (terminées le 3 juillet) et l'on continue le traitement toni-cardiaque et le repos.

Quelques jours après la cessation des rayons, on note : nervosité, agitation, insomnie. L'œdème des jambes a disparu, la tachyarythmie est notablement diminuée. Le pouls, qui dépassait 100 avant, est à 86 à la fin du traitement, et beaucoup plus régulier. Tension artérielle : 13/7.

L'exophtalmie s'est atténuée et le goître a diminué. Un nouvel examen des yeux montre à l'exophtalmomètre : O.D. = 16 ; O.G. = 16. Persistance de l'œdème papillaire avec veines tortueuses et dilatées.

Le 17 juillet, on recommence 6 nouvelles séances de radiothérapie transhypophysaire, terminées le 29. La malade rentre chez elle au début d'août, sans œdèmes, avec un pouls encore instable, oscillant facilement de 85 à 100, une tension artérielle à 13/7 et une très grosse amélioration subjective.

Son poids est passé de 47 à 49 kilogrammes. Traitement prescrit : cures alternées de digitaline et de spartéine. Aucune amélioration pour l'hyperthyroïdie,

La malade revient à l'hôpital le 4 décembre suivant : en septembre, par suite du relâchement dans les directives : repos et toni-cardiaques, quelques malaises : dyspnée, palpitations ; nervosité, réapparaissent, cédant relativement vite au traitement.

A son deuxième séjour à l'hôpital, on note : bon état général, forces revenues ; bon sommeil, moins nerveuse. Caractère plus gai, moins irritable. Encore quelques bouffées de chaleur. Transpiration facile.

Appareil circulatoire : Palpitations de temps à autre. Pouls à 70, encore arythmique. Tension : 13/7. Pointe dans le 6^e espace, en dedans de la ligne mamelonnaire. Le souffle systolique est nettement moins intense. Œdème des jambes complètement disparu. Appareil respiratoire normal. Rythme : 22 à la minute. Appareil digestif normal, foie non douloureux. Urines : normales en quantité, sans albumine. Goître peu marqué. Exophtalmie à peine visible.

Le 8 décembre : métabolisme basal : + 41,4 %. Poids : 49 kg. 500. Un examen oculaire montre : *même aspect d'œ-*

dème papillaire, à droite surtout. Champ visuel normal. Tension artérielle rétinienne: O.D. = 30. O.G. = 40.

On recommence une nouvelle série d'irradiations à doses plus fortes (D^r LAMY): 8 séances pendant le mois de janvier.

En mars 1935, la malade est examinée à nouveau. Métabolisme basal: + 13,1 %. Poids: 58 kg. 500. Pouls: 80. Tension artérielle: 12/6 (Vaquez). L'état général est à peu près normal. La malade peut travailler sans ressentir de gêne respiratoire. Son émotivité est à peu près disparue. Plus de bouffées de chaleur, ni de palpitations. Pouls régulier.

Un examen oculaire pratiqué le 13 mars montre: *persistance d'un peu d'œdème à l'œil droit.*

En résumé: Hyperthyroïdie de la ménopause avec insuffisance cardiaque traitée et guérie uniquement par les toniques cardiaques, l'irradiation hypophysaire et le repos.

OBSERVATION VIII (Inédite)

Cette dernière malade, examinée par M. le Professeur DROUET, est une basedowienne qui a subi l'irradiation de la glande pituitaire, et a éprouvé une grosse amélioration.

M^{me} Decar..., 57 ans. Maladie de Basedow. Hypertension artérielle.

Sans antécédents particuliers; mariée, sans enfants. Réglée à seize ans et demi; la ménopause est survenue à l'âge de 54 ans. Elle a toujours été nerveuse, émotive, anxieuse. Mais, depuis, la suppression des règles a été suivie de palpitations, d'essoufflement; la nervosité a augmenté.

Octobre 1934: Exophtalmie; pas de gros corps thyroïde. Tremblement; tachycardie; pouls: 136; tension artérielle: 20/11.

Examen des yeux: Papilles un peu congestionnées. *Champ visuel normal pour le blanc, mais rétréci du côté temporal pour le rouge à l'œil droit.* Réaction marquée des releveurs de la paupière supérieure aux deux yeux.

Métabolisme basal: + 50,5 %. Poids: 43 kg. 500. Pas de recherche de la réaction des mélanophores.

Traitement: Irradiation hypophysaire: 6 séances d'irradiations semi-pénétrantes.

Novembre: Après la fin du traitement radiothérapique: Poids: 45 kg. 300. Tension artérielle: 17,5/10. Pouls: 92. Métabolisme basal descendu légèrement à + 39,4 %.

Fin novembre: Nouvelle série de 6 séances d'irradiations semi-pénétrantes. A la sortie de l'hôpital: Pouls à 92. Tension artérielle: 15/9.

Septembre 1935: Pas de nouvelle prise du métabolisme basal. Poids: 50 kg. 400. Les malaises fonctionnels ont disparu. Pouls: 90. Tension: 17,5/10. Très grosse atténuation de l'émotivité et de la nervosité. Les palpitations et l'essoufflement à l'effort ont disparu.

Ces diverses observations nous montrent que la radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse (seule ou associée à un traitement médicamenteux) est susceptible d'agir efficacement sur l'hyperthyroïdie en améliorant ses symptômes ou en les faisant disparaître complètement, selon les cas. C'est la preuve thérapeutique de l'existence de l'hyperpituitarisme dans la maladie de Basedow. Cet hyperpituitarisme est-il primitif ou secondaire à l'hyperthyroïdie?

Pour MM. G. ETIENNE et P.-L. DROUET, la lésion hypophysaire est primitive (48).

« Il faut signaler l'influence intéressante de la radiothérapie sur l'hypertension artérielle que certains malades présentaient, puisque nous la voyons passer:

dans l'observation II, de 18-9 à 155-85;

dans l'observation IV, de 17-7 à 13,6;

dans l'observation V, de 15,5-7 à 120-75.

« Cette diminution, qui porte surtout sur la tension maxima, constitue un fait dont l'importance doit être soulignée. On sait, en effet, que, dans les traitements habituels de la maladie de Basedow, l'hypertension artérielle reste stationnaire malgré l'abaissement du métabolisme basal.

« Il faudrait donc voir, dans les chiffres que nous donnons, une autre preuve que l'hypophyse est bien en cause dans le goître exophtalmique et que c'est elle qui conditionne dans la plus large mesure le syndrome neuro-sympathique responsable de l'hypertension, celle-ci s'atténuant quand on diminue la suractivité hypophysaire ».

Ces faits sont à rapprocher de ceux que M. le Professeur DROUET a récemment signalés à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (44).

« En rapportant avec quelques détails les résultats que nous avons obtenus chez nos basedowiens par l'irradiation de l'hypophyse, nous avons voulu montrer que ce seul traitement, dirigé contre la glande, qui nous paraît en cause prédominante dans le goître exophtalmique, peut aboutir à des résultats suffisamment caractéristiques. Nous ne nous dissimulons pas que ces observations sont peu nombreuses et que nos malades ont encore besoin d'une longue observation; mais nous nous croyons autorisés à affirmer qu'en traitant simultanément l'hyperthyroïdie et l'hyperpituitarisme, la thérapeutique de la maladie de Basedow deviendra plus rationnelle et nous émettons l'espoir que, dans ces conditions, et sauf de rares

exceptions, le simple traitement non sanglant pourra suffire.

« Nous pouvons donc poser les principes suivants :

« Hémato-éthyroïdine, Lugol ou radiothérapie thyroïdienne pour faire disparaître les symptômes de la thyrotoxicose et radiothérapie par l'hypophyse pour faire disparaître l'hyperpituitarisme.

« Si des indications, que nous croyons dès lors devoir diminuer de fréquence ou d'opportunité, nécessitent la thyroïdectomie, il faudra parachever le traitement par l'irradiation de la glande pituitaire.

« En conclusion, devant les preuves expérimentales, cliniques et thérapeutiques, qui tendent à montrer que l'hyperpituitarisme peut préexister et conditionner la maladie de Basedow, il devient logique et nécessaire d'associer aux traitements habituels du goître exophtalmique une thérapeutique qui vise à réduire simultanément la suractivité hypophysaire.

« La radiothérapie pénétrante paraît pouvoir jouer ce rôle ».

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcée au cours de notre travail de mettre en évidence les rapports fonctionnels qui unissent l'hypophyse à la glande thyroïde.

Ces rapports sont prouvés par une série de données expérimentales et cliniques et constituent les éléments de deux problèmes principaux que nous allons analyser rapidement en matière de conclusion.

Le *premier problème*, d'ordre purement physiologique, peut être considéré comme à peu près résolu dans ses grandes lignes.

La glande pituitaire tient sous son contrôle l'activité de la glande thyroïde et son intervention s'effectue par l'intermédiaire d'un principe, la « thyro-stimuline », que l'on peut extraire du lobe glandulaire hypophysaire.

Les éléments de ce problème sont surtout d'ordre expérimental et pour une faible part anatomo-pathologique.

Nous avons vu, dans la première partie de notre travail: d'une part, dans quelle mesure on pouvait chez l'animal provoquer la suractivité thyroïdienne par l'injection répétée d'extrait antéhypophysaire, et, d'autre part, comment la thyroïdectomie pouvait expérimentalement entraîner des signes histologiques d'hyperfonctionnement hypophysaire.

Ces faits, faciles à mettre en évidence, sont admis actuellement par la plupart des auteurs et servent de base expérimentale au deuxième problème.

Le *deuxième problème* réside dans l'application à la physiopathologie clinique de la glande thyroïde, des données que nous venons d'exposer succinctement.

Deux aspects peuvent être envisagés :

1° Les *rapports de l'hypothyroïdie avec l'activité hypophysaire*.

Nous n'étudierons que sommairement et théoriquement ce point particulier, n'ayant apporté dans notre travail, aucune observation clinique de ce genre.

Nous avons rappelé plus haut les effets de la thyroïdectomie expérimentale sur le fonctionnement de l'hypophyse, il paraît donc logique d'admettre que l'hypothyroïdie acquise puisse entraîner chez le malade un certain degré d'hyperpituitarisme, qu'il sera possible de mettre en évidence par la recherche des signes de la série hypophysaire (réaction des mélanophores, rétrécissement du champ visuel, présence de thyro-stimuline dans les urines, perturbations sympathiques); dans ce cas, l'hyperpituitarisme est secondaire.

Dans d'autres circonstances, l'hypothyroïdie, souvent congénitale, ou apparaissant très tôt dans l'enfance, ne s'accompagne d'aucun signe de suractivité pituitaire.

Bien au contraire, l'observation clinique paraît plutôt en faveur d'une insuffisance hypophysaire. On peut logiquement supposer la préexistence de celle-ci

sur l'hypothyroïdie, l'absence ou la très faible teneur en thyro-stimuline ne favorisant pas le développement normal du corps thyroïde.

En résumé, l'étude des rapports de l'hypothyroïdie avec l'activité pituitaire nécessite une certaine attention, car cette dernière peut être modifiée, suivant les cas, dans un sens tout à fait opposé, pour un état thyroïdien donné.

2° *Les rapports de l'hyperthyroïdie avec la fonction hypophysaire.*

Les données expérimentales que nous avons longuement exposées et qui ont abouti à la mise en évidence du principe hypophysaire stimulant la fonction thyroïdienne, ont conduit tout naturellement les auteurs à envisager l'intervention de la glande pituitaire dans l'hyperthyroïdie.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons montré comment le problème pouvait être traité dans la pratique.

Nous avons analysé les conditions d'apparition de la maladie de Basedow, et la signification de certains signes pathologiques qui font partie de son tableau clinique (hypertension artérielle, troubles du métabolisme des hydrates de carbone). Nous avons d'autre part exposé par quelles méthodes on pouvait chez le malade mettre en évidence les signes hypophysaires (recherche des hormones dans les urines, contraction du champ visuel, présence d'un œdème papillaire). Nous avons vu en outre que l'étude anatomo-pathologique de l'hypophyse dans la maladie de Basedow fai-

sait apparaître des lésions que l'on pouvait interpréter comme des signes d'activité accrue.

Enfin, le traitement lui-même, en s'adressant uniquement à la glande pituitaire (par la radiothérapie) est capable de faire disparaître la symptomatologie fonctionnelle de la maladie de Basedow, y compris le retour du métabolisme basal à la normale.

Il paraît donc démontré, et l'accord sur ce point est partagé par la plupart des auteurs, que l'on peut incriminer un trouble primitif de l'hypophyse dans le déclenchement de l'hyperthyroïdie.

Le phénomène est-il constant? en d'autres termes, l'hyperthyroïdie est-elle toujours secondaire à une lésion de la glande pituitaire? Tel est le point qui soulève encore des contestations. La solution définitive dépend de nombreux facteurs, dont le principal est la difficulté de mettre en évidence le trouble sécrétoire hypophysaire. L'amélioration de nos moyens d'investigation, l'étude soigneuse et objective de chaque cas, apporteront sans aucun doute les éléments favorables à la thèse que nous défendons.

Il nous semble, en effet logique, puisque l'on admet la subordination physiologique de la thyroïde à l'hypophyse, d'accepter que cette subordination puisse se traduire aussi par des effets pathologiques. Cette interprétation des faits permettant de mettre en accord un certain nombre d'hypothèses qui ont été avancées à propos du mécanisme de l'hyperthyroïdie. N'a t-on pas, en effet, invoqué à son origine un trouble fonctionnel des ovaires et même des capsules surrénales ?

Ce que nous savons actuellement des corrélations qui unissent l'hypophyse aux autres glandes à sécrétion interne, nous fait comprendre que la maladie de Basedow ne serait que l'aboutissant d'une longue cascade de perturbations endocriniennes où la glande pituitaire jouerait toujours un rôle.

L'hyperthyroïdie cesserait donc d'être un syndrome monoglandulaire; elle serait en réalité un syndrome pluriglandulaire, où sans doute la thyroïde paraît tenir la « vedette » mais où existe aussi, et d'une façon moins apparente et moins bruyante, une lésion fonctionnelle pituitaire. Cette théorie a du moins le mérite d'être en accord avec la physiologie.

L'introduction d'un facteur hypophysaire dans l'hyperthyroïdie est-elle susceptible d'entraîner une modification dans la classification actuelle des états hyperthyroïdiens?

Nous ne le croyons pas.

Sans vouloir entrer dans de longs développements, nous pensons que c'est dans le potentiel réactionnel de la glande thyroïde et dans sa réponse à l'excitation venant de l'hypophyse qu'il faut chercher la raison des nombreuses variétés d'hyperthyroïdie que l'on observe en clinique. La maladie de Basedow en représenterait la forme la plus accusée. Cette théorie au surplus permet une interprétation facile du syndrome para-basedowien décrit par M. LABBÉ.

Dans ce syndrome, où l'on peut observer aussi, comme M. P.-L. DROUET l'a montré, des signes de suractivité hypophysaire, la glande thyroïde ne réa-

girait pas, ou réagirait d'une façon intermittente à la poussée hypophysaire.

La symptomatologie sympathique est sous la dépendance du trouble neuro-végétatif engendré par la suractivité de la glande pituitaire.

Nous pouvons conclure de ce travail que :

1° L'hypophyse joue un rôle considérable et prépondérant dans le fonctionnement de la glande thyroïde;

2° Cette intervention se fait par l'intermédiaire d'un principe appelé la « thyreo-stimuline »;

3° L'injection répétée d'extrait antéhypophysaire provoque expérimentalement l'apparition d'un goître exophtalmique;

4° Chez les malades atteints d'hyperthyroïdie, on peut mettre en évidence des signes de suractivité hypophysaire (réaction des mélanophores dans les urines - rétrécissement du champ visuel - œdème papillaire);

5° La radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse est suffisante parfois pour réduire l'hyperthyroïdie. En pratique, il est préférable de l'associer aux traitements habituels;

6° On peut admettre que l'hyperthyroïdie est conditionnée par la suractivité sécrétoire de l'hypophyse.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ADLER. — Exstirpation Endokriner Drüsen A: Exstirpation der Hypophyse. *Arch. für Entw. med.* 1914, t. XXXIX, p. 21.
2. ALLEN. — The influence of the thyroïd gland and hypophysis upon growth and development of frog larvae. *Qualety Rev. biolog.* 1929, t. IV, p. 325.
3. ANDERSON et COLLIP. — Thyreotropic hormone of anterior pituitary. *Proceed. soc. exp. Biolog. and Medicine* 1933, t. XXX, p. 680.
4. ARON (Max). — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1929, t. CII, 3, p. 682.
5. ARON (Max). — Particularités histologiques de la réaction de la thyroïde aux extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CIII, 1, pp. 145, 148, 151.
6. ARON (Max). — Méthode biologique de diagnostic des états d'hyperactivité et d'hypoactivité de la préhypophyse chez l'homme. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CIII, 1, 585.
7. ARON (Max) et KLEIN (Marc). — Sur la présence dans l'urine humaine, d'une substance douée de la même action, sur la thyroïde, que l'extrait hypophysaire. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CIII, 1, p. 702.

8. ARON (Max). — Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans les extraits de préhypophyse. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CIII, 1, p. 974.
9. ARON (Max). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. *Revue française d'Endocrinologie*, décembre 1930, n° VI, p. 472.
10. ARON (Max). — Action combinée de la thyroxine et de l'extrait préhypophysaire sur la thyroïde chez le cobaye. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CIV, 2, p. 96.
11. ARON (M.), VAN CAULAERT (C.) et STAHL (J.). — Sur la présence de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde dans le sang et le liquide céphalo-rachidien et sur sa répartition dans ces milieux et dans l'urine. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. C VI, 1, p. 607.
12. ARON (M.). — Recherches sur les indices d'activité de la préhypophyse selon l'âge et l'espèce par la méthode de titrage physiologique de l'hormone dans le milieu intérieur et sur leur correspondance avec les manifestations morphologiques de l'activité thyroïdienne. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVI, 1, p. 609.
13. ARON (M.). — Distinction entre l'hormone préhypophysaire de la thyroïde et le principe stimulant de l'ovaire renfermé dans les extraits préhypophysaires. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVI, 1, p. 1044.
14. ARON (M.), VAN CAULAERT (C.) et STAHL (J.). — L'équilibre entre l'hormone préhypophysaire et l'hormone thyroïdienne dans le milieu intérieur, à l'état normal et à l'état pathologique. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVII, 2, p. 64.
15. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Influence de la castration sur le taux d'hormone préhypophysaire excito-sécré-

- trice de la thyroïde présent dans le milieu intérieur, chez le cobaye, le canard, le coq. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVII, 3, p. 784.
16. ARON (M.) et BENOIT (J.). — Influence de la castration sur le taux d'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde, présent dans le milieu intérieur, chez le coq et le canard. Notion d'un cycle saisonnier de l'activité préhypophysaire chez ces oiseaux. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVIII, 3, p. 786.
17. ARON (M.). — Physiologie de l'hypophyse. Méthode biologique de titrage de l'hormone préhypophysaire. *Strasbourg Médical*, 1932, n° XXVII, pp. 428 et 575.
18. ARON (M.), VAN CAULAERT (C.) et STAHL (J.) — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres endocriniens auxquels ils participent. *Presse Médicale*, 31 décembre 1932.
19. ARON (M.), VAN CAULAERT (C.) et STAHL (J.). — L'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse est-elle éliminée par le rein et présente dans l'urine? *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1933, t. CXIV, n° 29, pp. 13 et 20.
20. ARTUNDO (Argentina). — Le métabolisme basal chez les chiens hypophysoprives. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVI, 1, p. 138.
21. ARTUNDO (A.) et HOUSSAY (B.-A.). — Action de l'hypophyse et de la thyroïde sur le métabolisme basal. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1933, t. CXIV, 3, p. 79.
22. BARJON. — La radiothérapie dans la maladie de Basedow. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1921, pp. 1401-1404.
23. BARRAL et PONTIUS. — Poussée aiguë d'hyperthyroïdisme chez une basedowienne traitée par l'insuline. *XXI^e Congrès français de médecine de Liège*. Septembre 1930.

24. BASTENIE (R.). — *Le Scalpel*, 2 novembre 1935.
25. BAUER (Jules). — *Presse Médicale*, février 1935.
26. BAYON. — Examen de l'épiphyse, de l'hypophyse et des nerfs périphériques dans un cas de crétinisme. *Neurol. Centralblatt*, 15 février 1905, n° IV, pp. 146-150.
27. BÉCLÈRE. — La radiothérapie dans la maladie de Basedow. *Journal Médical Français*, juillet 1920, p. 302.
28. BENDA. — Über den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri. *Arch. für Anat. u. Physiol.*, 1900, p. 373.
29. BERNHARDT (Hermann). — La signification de l'hypophyse pour le métabolisme. *Klinische Wochenschrift*, t. IX, 1^{er} mars 1930, p. 150.
30. BROUHA (L.). et COLLIN (R.). — Equilibre hormonal et gravidité. *Annales de Physiologie*, t. XI, n° 4, 1935.
31. BOYCE, BEADLES, BURCHARDT (M.). — *Saint-Petersbourg medizinische Wochenschrift*, 1901, n° XLIV, p. 481.
32. CIMORONI. — Hypertrophie de l'hypophyse chez les animaux éthyroïdés. *Rev. Accademia medica di Roma*, 25 novembre 1906.
33. CHALIER. — Des interventions sur le sympathique cervical dans la maladie de Basedow. *XXV^e Congrès de Chirurgie*, 1912, p. 453.
34. CLOSS, MAC KAY et LOEB. — The effect of an acid extract of the anterior Pituitary on the iodine concentration of the blood and thyroid gland. *J. Biolog. Chemistry*, 1932, t. XCVI, p. 385.
35. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test de fonctionnement de l'hypophyse. *Revue Française d'Endocrinologie*, juin 1933, t. II, 3.
36. COMTE (Louis). — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Thèse de Lausanne, 1898.

37. COURRIER (R.). — Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. Contribution à l'histophysiologie thyroïdienne. *Revue française d'Endocrinologie*, 1928, p. 10.
38. CREW and WIESNER. — On the existence of fourth hormone, thyreotropic in nature, in the anterior pituitary. *British med. Journal*, 1930, p. 777.
39. CURSCHMANN. — Studies of the visuel Fields in fonctionnal Haedaches of pituitary Origin. *The Journal of the American med. Associat.*, septembre 1933, vol. CI, p. 837.
40. DAUTREBANDE. — Physiopathologie de la thyroïde. XXI^e Congrès français de médecine de Liège.
41. DREYFUS (Gilbert). — L'hyperthyroïdisme et son traitement. Thèse de Paris, 1930.
42. DELHERM. — Electrothérapie et Radiothérapie dans le goître exophtalmique. *Bulletin de la Société française d'Electrologie et Radiologie*, novembre 1922, pp. 328-334.
43. DROUET (P.-L.), MATHIEU (L.) et COLLESSON (L.). — Excrétion dans l'urine de principes hypophysaires au cours de la migraine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 8 décembre 1933, n° XXXII.
44. DROUET (P.-L.). — Rôle de l'hypophyse dans l'hypertension artérielle. Bons résultats de la radiothérapie. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 12 février 1934, n° IV.
45. DROUET (P.-L.). — Le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie et le syndrome para-basedowien. Contribution à l'étude de l'hyperpituitarisme. *Revue française d'Endocrinologie*, avril 1934, p. 103.
46. DROUET (P.-L.) et FLORENTIN (P.). — La réaction des mélanophores au cours de la gestation. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1933, t. II, p. 1218.

47. ETIENNE (G.) et PARISOT (J.). — Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, juillet 1908, n° IV.
48. ETIENNE (G.) et DROUET (P.-L.). — Le traitement de la maladie de Basedow en fonction de l'intervention de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 10 juillet 1934.
49. FALTA (A.) et KOGLER (F.). — Etude de l'action de l'hormone du lobe antérieur sur la production de chaleur. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 27 décembre 1930, t. LVI, n° 39.
50. FAURE-BEAULIEU. — Diagnostic et traitement des états hyperthyroïdiens. *La Médecine*, juin 1930.
51. FINLAY. — Bitemporal contraction of visual Fields in Pregnancy. *Internat. Cong. Opht.*, I, 1932, 144.
52. FLORENTIN (P.). — La glande thyroïde des mammi-fères. Thèse de doctorat ès sciences, Nancy 1932.
53. FRASER. — Traitement du goître exophtalmique. *British med. Journal*, 27 mars 1926, n° 89, p. 177.
54. FRIEDGOOD. — Experimental exophtalmos and hyperthyroidism. *Bulletin of John Hopkins Hospital*, janvier 1934, t. LIV, p. 48.
55. GRAB (Werner). — Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüsenfunktion. *Arch. für experim. Pharmak. u. Patho.*, 1932, t. CLXVII, p. 103.
56. GRAB (Werner). — La collaboration des cellules et de la colloïde au cours de l'activité incrétrice de la thyroïde. *Klinische Wochenschrift*, t. XII, n° 42, 21 octobre 1933.
57. GRASSHEIM. — Etude du pouvoir de polarisation cutanée au cours de diverses affections des glandes endocrines. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, t. LVI, n° 39, 26 septembre 1930.

58. GUYÉNOT (E.), PONSE (M^{lle} K.) et DOTRENS (E.). — Isolement de la substance thyro-stimulante des extraits hypophysaires par digestion pepsique de la substance crinogène. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1934, t. CXVI, 2, p. 92.
59. HALLION et ALQUIER. — Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. *Société de Biologie*, 4 juillet 1908.
60. HERRING (T.). — Effets de la thyroïdectomie sur la glande pituitaire des mammifères. *Quarterly Journal of experimental physiology*, 1908, vol. I, n° 3, p. 281.
61. HERTZ et KRANES. — Extranction phenomenon in thyroid gland produced by pituitary treatment. Histological stud. of rabbit's thyroid under varying degrees of anterior pituitary therap. *Endocrinology*, n° III, mai-juin 1934.
62. HILDEBRAND. — Traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Deutsche medizinische Wochens.*, 16 mars 1923, XLIX, p. 338.
63. HOËT (J.-P.). — A propos de la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans les extraits de préhypophyse. (Note de J. SCHOCKAERT présenté par J.-P. HOËT dans *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CV, p. 223.
64. HOLMES, MÉANS, PORTES, RICHARDSON et STARR. — On the treatment of exophthalmic goiter. *The Boston med. and surg. Journal*, 14 août 1924, p. 295.
65. HORKINS. — The interrelation of the thyroid gland and hypophysis in the growth and development of frog larvae. *Endocrinology*, t. IV, 1920, p. 1.
66. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAGDALENA (A.). — Histologie de la thyroïde des chiens hypophysoprives. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVIII, p. 912, 3.

67. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAZZOCCO (P.). — L'iode des thyroïdes des chiens hypophysoprives. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVIII, 3, p. 914.
68. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAZZOCCO (P.). — L'iode sanguin des chiens hypophysoprives. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1931, t. CVIII, 3, p. 915.
69. HOUSSAY (B.-A.) et RIETTI (C.-T.). — Extrait du lobe antérieur d'hypophyse et sensibilité à l'anoxémie. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1932, t. CX, p. 144.
70. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAGDALENA (A.). — Hypophyse et hypertrophie compensatrice de la thyroïde. Action de l'extrait d'anthypophyse sur le poids de la thyroïde. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1932, t. CX, 2, p. 832.
71. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAGDALENA (A.). — Hypophyse et thyroïde. Action de l'extrait d'anthypophyse sur l'histologie de la thyroïde du chien. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1932, t. CX, 2, p. 834.
72. HOUSSAY (B.-A.), MAZZOCCO (P.) et BIASOTTI (A.). — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur l'iodémie. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1932, t. CXI, 3, p. 401.
73. HOUSSAY (B.-A.), NOVELLI (A.) et SAMMARTINO (R.). — Action excito-thyroïdienne de l'hypophyse des animaux thyrooprives. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1932, t. CXI, p. 830.
74. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAZZOCCO (P.). — *Revue Soc. arg. Biologica*, 1932, p. 321.
75. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et MAZZOCCO (P.). — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur l'iodémie des chiens thyro ou hypophysoprives.
76. HOUSSAY (B.-A.) et ARTUNDO (A.). — Action de l'extrait anté-hypophysaire sur le métabolisme basal des

- chiens thyréo et hypophysoprives. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1933, t. CXIV, 3, p. 391.
77. JAKOBSON (L.-A.) et TSCHERNJAK (T.-S.). — L'importance clinique du taux de l'iode du sang dans la maladie de Basedow et les hyperthyroïdies. *Acta medica Scandinavica*, 29 décembre 1934, n° II, 3, p. 84.
78. JANSSEN et LÆSER. — Relations entre l'hypophyse antérieure et la thyroïde. *Klinische Wochenschrift*, 1931, n° XLIV, t. II, p. 2046.
79. JEANDELIZE, DROUET (P.-L.) et GAULT (A.). — Etude du champ visuel dans les syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire. Société d'Ophtalmologie de l'Est; réunion de Strasbourg du 4 février 1934.
80. JEANDELIZE, DROUET et GAULT. — Aspect d'œdème papillaire dans l'hyperthyroïdie et le syndrome parathyroïdien. Réunion de la Société d'Ophtalmologie de l'Est, 2 février 1936.
81. JUSTIN-BEZANÇON (L.). — Journées médicales belges. Bruxelles 1935.
82. JUSTIN-BEZANÇON (L.). — L'exophtalmie basedowienne. *Presse médicale*, 1936.
83. KRAUSS. — Die Entwicklungsstörungen der Hypophyse in Grüber. *Morphologie der Missbildungen*, Iena 1929.
84. KROGH et OKKELS. — L'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse est-elle présente dans l'urine? *Comptes Rendus de la Biologie*, 1933, t. CXIII, n° 22, p. 635.
85. KROGH et OKKELS. — L'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse est-elle éliminée par le rein? *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1933, t. CXIII, n° 22, p. 638.
86. KYLIN (E.). — *Deutsches Archiv. für Klin. Medizin.*, nov. 1935.
87. LABBÉ (Marcel). — L'iode dans le traitement de la maladie de Basedow. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 juin 1928, p. 1255.

88. LABBÉ (M.). — Hyperthyroïdie et hypertension artérielle. *La Médecine*, juillet 1929.
89. LABBÉ (M.), AZERAD et DREYFUS (G.). — Etude clinique des hyperthyroïdies. XXI^e Congrès français de Médecine de Liège, 1930.
90. LABBÉ (M.). — Le diabète des basedowiens. *La Pratique médicale française*, août 1932, p. 571.
91. LABBÉ (M.), STÉVENIN et NEPVEUX. — Importance de la mesure du métabolisme basal dans la maladie de Basedow. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1922, p. 902.
92. LABBÉ (M.), VILLARET (Maurice), JUSTIN-BEZANÇON (L.) et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. — Recherches sur la pathogénie de l'exophtalmie basedowienne et son traitement. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1933, t. CX, p. 730.
93. LIED et HALD. — Radiologisch-operative Behandlung von morbus basedowii. Rapport au Congrès de Chirurgie des Pays du Nord, 1927.
94. LINDBERGH, KROGH et OKKELS. — Studies on the thyroid gland: Experimental hyperactivity of the thyroid gland. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 1932, t. IX, p. 37.
95. LÖEB et BASSETT. — Effects of hormones of anterior Pituitary on thyroid gland in the Guinea-Pig. *Proceeding. Soc. exp. biology a. Medicine*, 1929, p. 860.
96. LÖEB et FRIEDMANN. — Long continued injections of acid extrait of anterior Pituitary on thyroid gland and sex Organs. *Procced. Soc. exp. biol. a. Med.*, 1931, p. 172.
97. LÖEB et FRIEDMANN. — Exophtalmos produced by injections of acid extrait of anterior pituitary gland of cattle. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1932, p. 648.
98. LÆSER. — Hypophysenvorderlappen und Jodgehalt der Schilddrüse. *Arch. für experim. Pharmacol. und Pathol.*, 1931, t. CLXIII, p. 530.

99. LÆSER et PAAL. — La dépendance de la fonction thyroïdienne des régimes alimentaires et des facteurs hormonaux. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1931, p. 1459.
100. LÆSER. — Méthode de préparation de l'hormone thyroïdienne du lobe antérieur. *Klinische Wochenschrift*, 1932, t. II, p. 1271.
101. LÆWY et ZONDEK. — Morbus Basedowii und Iodotherapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 10 nov. 1921, n° XLV, p. 1387.
102. LUCIEN (M.) et PARISOT (J.). — Variations pondérales de l'hypophyse consécutive à la thyroïdectomie. *Comptes Rendus de la Société de Biologie de Nancy*, 8 décembre 1908.
103. MAGISTRIS (Hugo). — L'hormone préhypophysaire du métabolisme des graisses. *Endokrinologie Leipzig*, t. XI, n° 23, septembre 1932.
104. MARINE. — The effect of the thyreotropic hormone on auto and heterotransplants of the thyroid and its bearing on the question of secretory nerves. *American Journal of Physiology*, mars 1934, p. 677.
105. MARINE et ROZEN. — Exophthalmos in thyroidectomized Guinea pigs by Thyreotropic substances of anterior pituitary and the mechanism involved. *Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1933, t. XXX, p. 701.
106. MARINE et ROZEN. — Reproduction expérimentale de l'exophtalmie de la maladie de Basedow. *The American Journal of the Medical sciences*, novembre 1934, t. LXXXVIII, n° V.
107. MAYO et BOOTHBY. — The mortality following operations of the thyroid gland. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1923, vol. 80, p. 891.
108. MELCHIOR. — La chirurgie de la maladie de Basedow. *Brünn. Beiträge f. Klin. Chirurgie*, 1924, vol. 131, p. 331-350.

109. MENDELSON (Pincu). — Le rôle de l'hypophyse dans l'hypertension artérielle. Thèse de Nancy, janvier 1935.
110. MERKLEN (P.) et ARON (Emile). — Hyperthyroïdie avec hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 juillet 1933, p. 882.
111. MERKLEN (P.), ARON (E.), ISRAËL et JACOB. — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 octobre 1935.
112. MERLE (E.), PETIT (G.) et PRELLE (M.). — *Revue française d'Endocrinologie*, juin 1935.
113. MÜLLER (Karl). — La présence d'hormone thyroïdienne dans le sang chez les femmes pendant la menstruation ou la gestation. *Arch. für Gynäkologie*, 21 avril 1933, t. CLIII.
114. OEHME. — Début des hyperthyroïdies. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 30 octobre 1931, t. LVII, n° 44.
115. PAAL (Hermann). — L'hormothyryn, l'hormone de l'anthypophyse agissant sur la thyroïde. *Klinische Wochenschrift*, 21 novembre 1931, p. 2172.
116. PARHON (C.) et GOLSTEIN (M.). — Recherches anatomo-pathologiques sur la thyroïde et l'hypophyse dans deux cas de rhumatisme chronique. Congrès de Dijon, août 1908.
117. PEYCELON (René). — Du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. Thèse de Lyon, 1929, p. 301, XII.
118. PLUMMER et BOOTHBY. — La valeur de l'iode dans le goître exophtalmique. *Iowa state med soc.*, 1924, p. 66; *An. in surg. Gyn. Obst.*, 1924, vol. 36, n° 5, p. 621-641.
119. PONFIK. — Myxœdème et hypophyse cérébrale. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1899, Bd XXXIII, n° 1, p. 1.
120. REDLICH. — Danger de la thérapeutique iodée dans la maladie de Basedow. *Wiener Klin. Wochen.*, 8 oct. 1925, vol. 38, n. 41.

121. RÉNON (L.). — Action de l'opothérapie associée sur le syndrome de Basedow. *Académie de Médecine*, 5 mai 1908.
122. RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. Hypophyse et thyroïde. *Presse médicale*, 19 septembre 1934, p. 1467.
123. RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. Hypophyse et ovaire. *Presse médicale*, déc. 1934.
124. ROCH (M.). — *Revue française d'Endocrinologie*, juin 1935.
125. ROUSSELOT. — Essais sur les relations de la thyroïde et de l'hypophyse. Thèse de Paris, 1909.
126. ROUSSY et MOSINGER. — Journées médicales belges. *Bruxelles médical*, 22 septembre 1935.
127. SAINTON (P.) et RATHERY (F.). — Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Société médicale des Hôpitaux, séance du 8 mai 1908.
128. SALMON. — L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. *Revue de Médecine*, 10 mars 1903.
129. SCHITTENHELM (A.) et EISLER (B.). — Traitement par la thyroxine et le prolan de l'obésité survenue chez des femmes précocement aménorrhéiques. *Klinische Wochenschrift*, 12 mars 1932, t. XI, n° 11.
130. SCHITTENHELM (A.) et EISLER (B.). — Recherches thérapeutiques avec l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse. *Klinische Wochenschrift*, 1932, 22 octobre, t. XI, n° 43.
131. SCHOCKAERT (J.). — Action des extraits préhypophysaires sur l'histologie de la thyroïde du jeune canard. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1930, t. CV, 3, p. 223.
132. SCHOCKAERT (J.). — Enlargement and hyperplasia of the thyroids in the young Duck from the injection of anterior pituitary. *American Journal of Anat.*, 1932, t. XLIX, p. 527.

133. SCHOTTE. — Hypophysectomie et métamorphose des batraciens urodèles. *Comptes Rendus de la Société de Phys. et Hist. natur. de Genève*, 1926, t. XLIII, p. 95.
134. SMITH (R.-H.). — 'The effect of hypophysectomy in the darly embryo upon the growth and development of the frog. *Anatomical Record*, 1916, t. II, p. 57.
135. SMITH (Ph. et J.). — The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. *The Journal of the Americ. Association*, 1927, t. XXXVIII, p. 158.
136. SOLER (Blanco) et BLASCO (P.). — La tension artérielle dans les états hyperthyroïdiens. *Archivos de Medicina, Cirurgia Especialides*.
137. STARR. — The course of hyperthyroidism under iodine medication. *Archiv. int. Med.*, 1927, vol. 39, p. 520-535.
138. STOEKAERT et FOSTER. — Influence of anterior pituitary substances on the total iodine content of the thyroïd gland in the young Duck. *Journ. Biolog. Chemistry*, 1932, p. 89, t. XCV.
139. SÜDECK. — Über die chirurgische Behandlung der morbus Basedow. *Deutsche Medizinische Wochens.*, 1921, n° XLVII, p. 1224.
140. THAON. — L'hypophyse à l'état normal et pathologique. Thèse de Paris, 1906.
141. UHLENHUTH et SCHWARTZBACH. — The anterior lobe of hypophysis as a contrôl-mecanism of the function of the thyroïd gland. *British Journ. of experim. Biol.*, 1927, t. V, p. 1.
142. VASSALE. — L'hypophyse dans le myxœdème et dans l'acromégalie. *Rivista sperimentale di Freniatria et Med. lég. d. Alién. ment.*, 30 août 1902, an. XXXVIII, fasc. 2 et 3, p. 25-29.
143. VERZAR et WAHL. — Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf den O² Verbrauch von Meerschweinchen. *Zeitschrift*, 1931, t. CCXL, p. 37.

144. VIGUIER. — Contribution à l'étude des corrélations histologiques entre la thyroïde, les parathyroïdes et l'hypophyse. Thèse d'Alger, 1911.
145. WAHLBERGH (J.). — *Acta medica Scandinavica*, 6 mars 1935.
146. WATRIN (J.). — Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur le développement du tractus génital. *Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes*, 1929, t. XXIV, p. 540.
147. WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — Action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1929, t. C, p. 111.
148. ZAJIC (F.). — L'hormone thyro-stimulante et le métabolisme de base. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1935, t. CXVIII, 1, p. 273.
149. ZIMMERN (A.). — Les problèmes de la radiothérapie endocrinienne. *Monde médical*, 15 juillet 1933, n° 831.
-

Vu :
Nancy, le 25 juin 1936,
Le Président de thèse,
COLLIN.

Vu et approuvé :
Nancy, le 27 juin 1936,
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 29 juin 1936,
Le Recteur de l'Académie,
BRUNTZ.
Président du Conseil de l'Université,

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION. — <i>Historique de l'étude des corrélations hypophyso-thyroïdiennes</i>	13

PREMIÈRE PARTIE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER. — <i>Arguments histo-physiologiques.</i>	25
CHAPITRE II. — <i>Arguments biologiques</i>	79
CHAPITRE III. — <i>Arguments physiologiques</i>	115
CHAPITRE IV. — <i>Arguments tirés de la physiologie expérimentale</i>	155
<i>Conclusion</i>	187

DEUXIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

INTRODUCTION	191
CHAPITRE PREMIER. — <i>Arguments tirés de certains fac- teurs et de certains symptômes de l'hyperthyroïdie.</i>	195

	Pages
CHAPITRE II. — <i>Signes directs de la suractivité hypophysaire dans l'hyperthyroïdie</i>	209
CHAPITRE III. — <i>Recherche des signes hypophysaires dans la maladie de Basedow après le traitement par la thyroïdectomie</i>	253
CHAPITRE IV. — <i>Arguments thérapeutiques en faveur du rôle de l'hypophyse dans le fonctionnement thyroïdien</i>	261
CONCLUSION	285
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	291



